RUBENS KESLEY SIQUEIRA DE PAIVA

**A Invasão da Gordura Perigástrica
Determina Pior Prognóstico nos Doentes
com Adenocarcinomas Gástricos que
Comprometem a Serosa**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo
Orientador: Prof. Dr. Fábio Pinatel Lopasso

**São Paulo
2009**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Paiva, Rubens Kesley Siqueira de

A invasão da gordura perigástrica determina pior prognóstico nos doentes com adenocarcinomas gástricos que comprometem a serosa / Rubens Kesley Siqueira de Paiva. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Fábio Pinatel Lopasso.

Descritores: 1.Neoplasias gástricas 2.Gordura intra-abdominal 3.Excisão de linfonodo 4.Estadiamento de neoplasias 5.Prognóstico 6.Adenocarcinoma

USP/FM/SBD-208/09

Dedicatória

Dedico este trabalho àqueles que acreditaram em mim:

Meus pais, Marcos e Idiba, por seu amor incondicional;

Cristiane e Letícia, a quem amo de forma incondicional;

meu amigo, José Humberto Simões Correa, por sua coragem,
humildade, dever do correto e exemplo, a quem devo muito do que sou;

meu amigo, Leonaldson dos Santos Castro, como fonte de
inspiração científica;

meu orientador, Prof. Dr. Fábio Pinatel Lopasso, que de maneira
amiga e paciente, corrigiu, admoestou, orientou, estruturou e fez deste
trabalho hercúleo o prazer de aprender, se foi possível chegar ao final, foi
graças a ele; e

Dra. Ivanir Martins, pela prontidão e dedicação a patologia
gastrointestinal;

com a seguinte mensagem:

“A maior necessidade do mundo é a de homens - homens que não se comprem nem se vendam; homens que no íntimo da alma sejam verdadeiros e honestos; homens que não temam chamarem o erro pelo seu nome; homem, cuja consciência seja tão fiel ao dever como a bússolas o é ao pólo; homens que permaneçam firmes pelo que é reto, ainda que caiam os céus”.

White E. *Educação*. São Paulo: CPB; 1903, p. 57.

Agradecimentos

Ao chefe da Seção de Cirurgia Abdominopélvica, o Ph.D., Dr. Eduardo Linhares Riello de Mello, pela participação ativa no manuscrito. Ao Ph.D., Dr. Carlos Eduardo Pinto (chefe do grupo de esôfago). Ao Ph.D., Dr. Mauro Monteiro Correia (chefe do grupo de fígado). Aos cirurgiões da Seção: Dr. Alemar Roge Salomão; Ph.D., Dr. Ernesto Rymer; Dr. Sérgio Bertolace; Dr. Eliezer Leiderman; Dr. José Paulo de Jesus; Dr. Reinaldo Rondinelli; Dr. Luis Augusto Maltoni; Dr. Auguimar Malvezzi; Dr. Rafael Albagli; e Dr. Gilberto Missirlian.

Divisão de Patologia do INCA, Dr. Paulo Antônio Silvestre de Faria, chefe da Divisão de Patologia; Dra. Lídia Maria Magalhães Cordeiro de Rezende; Dra. Ana Lucia Amaral Eisemberg; Dra Teresa Cristina Ferreira Gutman; Dr. Washington Silva Noguera; Dra. Marilene Filgueira do Nascimento; Dra. Denize D’Azambuja Raposo da Câmara.

Ao Pesquisador Titular de Estatística: Ph.D. Pedro Carvalho Rodrigues.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento da publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Conforme disposto no Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa: Decreto Nº 6.583; Decreto Nº 6.584; Decreto Nº 6.585 e Decreto Nº 6.586 de 29 de Setembro de 2008.

Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

Página

1. Introdução	1
1.1 Objetivo	5
2. Revisão Bibliográfica	6
2.1 Epidemiologia dos adenocarcinomas gástricos	6
2.2 Embriologia do estômago, mesentério, peritônio e omentos	8
2.3 Histologia da membrana serosa e mesentério	13
2.4 Fatores prognósticos nos adenocarcinomas gástricos	16
2.5 Tumores que comprometem a muscular própria e subserosa – pT2a/b	21
2.5.1 Fatores prognósticos relacionados aos pT2a – Invasão restrita à muscular própria do estômago	22
2.5.2 Estudos comparativos entre pT2a e pT2b	25
2.5.3 Estudos comparativos entre pT2 e pT1	29
2.6 Tumores que comprometem a serosa – pT3	33
2.6.1 Fatores prognósticos relacionados aos pT3	34
2.6.2 Fatores prognósticos nos pT3 conforme a área de comprometimento da serosa	42
2.6.3 Invasão da serosa e tecidos perigástricos	47
2.6.4 Estudos comparativos entre pT3, pT2 e T1	48
2.6.5 Fatores terapêuticos nos pT3	53
2.7 Tumores que invadem órgãos adjacentes – pT4	56
2.7.1 Fatores prognósticos relacionados aos pT4	57
2.7.2 Fatores terapêuticos relacionados aos pT4	62
2.8 Recidiva no adenocarcinoma gástrico	67
2.8.1 Fatores preditivos de recidiva	70
2.8.2 Infiltração do tumor como determinante de recidiva	77
2.8.3 Fatores gerais determinantes de recidiva	83
2.8.4 Padrões de recidiva	87
2.8.5 Terapêutica e recidiva do adenocarcinoma gástrico	90
3. Pacientes e Métodos	96
3.1 Critérios de exclusão	97
3.2 Métodos	98
3.2.1 Estagiamento	98
3.2.2 Procedimento cirúrgico	99
3.2.3 Avaliação pós-operatória	102
3.2.4 Fatores prognósticos estudados	104
3.2.5 Metodologia aplicada ao estudo da invasão da gordura adjacente	107

3.2.6 Metodologia aplicada ao estudo da recidiva nos pacientes pT3.....	108
3.2.7 Metodologia aplicada à comparação entre cânceres avançados	109
3.3 Metodologia estatística.....	110
4. Resultados.....	112
4.1 Invasão da gordura perigástrica como fator prognóstico independente.....	112
4.1.1 Fatores demográficos.....	113
4.1.1.1 Idade.....	113
4.1.1.2 Sexo.....	114
4.1.2 Fatores cirúrgicos.....	115
4.1.2.1 Cirurgia.....	116
4.1.2.2 Linfadenectomia.....	117
4.1.3 Fatores anatomopatológicos macroscópicos.....	119
4.1.3.1 Localização do tumor.....	119
4.1.3.2 Classificação de Borrmann.....	120
4.1.3.3 Área Tumoral.....	121
4.1.4 Fatores anatomopatológicos microscópicos.....	124
4.1.4.1 Grau de diferenciação celular.....	124
4.1.4.2 Invasão angiolinfática.....	125
4.1.4.3 Invasão neural.....	126
4.1.4.4 Número de linfonodos no espécime cirúrgico.....	127
4.1.4.5 Infiltração da gordura perigástrica.....	128
4.1.4.6 Número de linfonodos metastáticos no espécime cirúrgico (pN) conforme a classificação AJCC.....	129
4.1.4.7 Grupamento por estágio (pE) para o pT3 (AJCC).....	133
4.1.5 Análise multivariada de sobrevivência nos doentes pT3.....	134
4.1.6 Análise bivariada dos fatores prognósticos independentes de sobrevida.....	135
4.2 Recidiva oncológica em pacientes pT3.....	138
4.2.1 Recidiva global nos pacientes estagiados como pT3 com e sem invasão da gordura.....	141
4.2.2 Recidiva peritoneal nos pacientes estagiados como pT3 com e sem invasão da gordura.....	141
4.2.3 Recidiva local nos pacientes estagiados como pT3 com e sem invasão da gordura.....	141
4.2.4 Recidiva linfonodal nos pacientes estagiados como pT3 com e sem invasão da gordura.....	142
4.2.5 Recidiva hematogênica nos pacientes estagiados como pT3 com e sem invasão da gordura.....	142
4.3 Comparação da sobrevida em adenocarcinomas gástricos avançados.....	142
4.3.1 pT2a Versus pT2b.....	143
4.3.2 pT2b Versus pT3a*.....	144
4.3.3 pT3a* Versus pT3b*.....	145
4.3.4 pT2b Versus pT3b*.....	146
4.3.5 pT2b Versus pT4.....	147
4.3.6 pT3b* Versus pT4.....	148

5. Discussão	149
5.1 Fatores Prognósticos	153
5.2 Fatores Prognósticos Independentes	159
5.2.1 Invasão do tecido mesogástrico	164
5.2.2 Metástases linfonodais	165
5.3 Invasão do tecido mesogástrico versus metástases linfonodais	166
5.4 Fatores que influenciam para invasão dos tecidos perigástricos	168
5.5 Recidiva nos doentes pT3	168
5.5.1 Recidiva peritoneal e local	172
5.5.2 Recidiva linfonodal e hematogênica	174
5.6 Comparação da sobrevida em adenocarcinomas gástricos avançados	175
5.6.1 pT2a versus pT2b	176
5.6.2 pT2b versus pT3a*	177
5.6.3 pT3a* versus pT3b*	178
5.6.4 pT2b versus pT3b* versus pT4	178
5.7 Considerações finais	179
6. Conclusão	181
7. Referência Bibliográfica	182
Anexos	

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

AG	Adenocarcinoma Gástricos
AGNORs	Arginofílicas organizadas
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CC	Cirurgia curativa
CK	Anticorpo anticitoqueratina
cm ²	centímetros quadrados
CNC	Cirurgia não curativa
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvios padrões
DP	Desvio Padrão
et al.	e outros
EUA	Estados Unidos da América
FP	Fatores Prognósticos
GL	Graus de Liberdade
GR	Gastrectomia radical
GS	Gastrectomia simples
HC I	Hospital do Câncer I
HC IV	Hospital do Câncer IV
HE	Hematoxilina e eosina
IC	Intervalos de confiança
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional de Câncer

JEG	Junção esofagogástrica
JGCA	Japanese Gastric Cancer Association
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
MB	Membrana Basal
MP	Muscular Própria
MS	Tumores restritos à mucosa ou submucosa
n	Número de casos
NS	Não Significativo
R0	Ressecção completa, sem resíduo oncológico
R1	Doença residual microscópica
R2	Doença residual macroscópica
RD	Recidiva à distância
RL	Recidiva local
RN	Recidiva linfonodal
SCAP	Serviço de Cirurgia Abdominopélvica
SS	Tumores que comprometem a subserosa ou serosa
TNM	Classificação de estágio do tumor (6ª edição)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
%	percentual
< ou ≤	menor que ou menor ou igual que
=	igual
> ou ≥	maior que ou maior ou igual que
±	Desvio Padrão

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Incidência e sobrevida de adenocarcinomas pT3 no mundo.....	100
Tabela 2 – Distribuição das 457 cirurgias com intenção curativa operados no Hospital do Câncer I, INCA, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2005, para o adenocarcinoma gástrico avançado.....	101
Tabela 3 – Distribuição das 16 cirurgias com intenção curativa para adenocarcinomas gástricos que infiltravam órgãos adjacentes operados no INCA, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2005.....	102
Tabela 4 – Análise da sobrevida de 338 casos com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3, organizados conforme a idade, subdividida em tercís. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	114
Tabela 5 – Distribuição da idade, em tercís, nos tumores estagiados como pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	114
Tabela 6 – Análise da sobrevida de 338 casos com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3, divididos conforme o sexo. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	115
Tabela 7 – Distribuição dos tumores estagiados como pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente, conforme o sexo.....	115
Tabela 8 – Correlação entre gastrectomia realizada e linfadenectomia em tumores estagiados como pT3.....	115
Tabela 9 – Análise da sobrevida, conforme a cirurgia gástrica realizada, em portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	117
Tabela 10 – Distribuição do tipo de cirurgia gástrica realizada nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3 separados entre aqueles com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	117
Tabela 11 – Análise da sobrevida, conforme a extensão da linfadenectomia, nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	118
Tabela 12 – Distribuição da extensão da linfadenectomia, conforme a classificação japonesa, nos tumores estagiados como pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	118
Tabela 13 – Análise da sobrevida nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3, conforme a localização do tumor no estômago. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	119

Tabela 14 – Distribuição dos tumores conforme a localização predominante no estômago dos adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	120
Tabela 15 – Análise da sobrevida dos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3 conforme a classificação de <i>Borrmann</i> . Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	121
Tabela 16 – Distribuição de acordo com a classificação de <i>Borrmann</i> em tumores pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura perigástrica.....	122
Tabela 17 – Análise da sobrevida conforme a área tumoral (cm ²), distribuída em tercís, nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	122
Tabela 18 – Distribuição em tercís da área tumoral (cm ²) nos pacientes estagiados como pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	122
Tabela 19 – Comparação entre casos com área tumoral (cm ²) < 24cm ² versus ≥ 24cm ² e < 42cm ² nos pacientes estagiados como pT3 com invasão da restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	123
Tabela 20 – Comparação entre casos com área tumoral (cm ²) < 24cm ² versus ≥ 42 ² nos pacientes estagiados como pT3 com invasão da restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	123
Tabela 21 – Comparação entre casos com área tumoral (cm ²) ≥ 24cm ² e < 42cm ² versus ≥ 42cm ² nos pacientes estagiados como pT3 com invasão da restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	123
Tabela 22 – Análise da sobrevida nos pacientes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3, conforme o grau de diferenciação celular. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	125
Tabela 23 – Distribuição conforme o grau de diferenciação celular, nos tumores estagiados como pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	125
Tabela 24 – Análise da sobrevida conforme a invasão angiolinfática nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	126
Tabela 25 – Distribuição conforme a invasão angiolinfática nos tumores pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	126
Tabela 26 – Análise da sobrevida conforme a invasão neural, nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Dezesesseis casos foram censurados por óbitos não oncológicos.....	127

Tabela 27 – Distribuição conforme a invasão neural nos tumores estagiados como pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	127
Tabela 28 – Análise da sobrevida conforme o número de linfonodos, subdivididos em tercís, nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	128
Tabela 29 – Distribuição conforme o número de linfonodos no espécime cirúrgico, subdivididos em tercís, nos tumores estagiados como pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	128
Tabela 30 – Análise da sobrevida conforme a infiltração da gordura perigástrica nos pacientes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3 (AJCC). Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	129
Tabela 31 – Análise da sobrevida conforme o número de linfonodos metastáticos no espécime cirúrgico, pN, nos portadores de adenocarcinoma gástrico estagiados como pT3, utilizando a classificação TNM. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	130
Tabela 32 – Distribuição dos tumores conforme o número de linfonodos metastáticos no espécime cirúrgico, pN, nos pacientes pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	131
Tabela 33 – Correlação entre pN0 e pN1 nos pacientes pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	131
Tabela 34 – Correlação entre pN0 e pN2 nos pacientes pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	132
Tabela 35 – Correlação entre pN0 e pN3 nos pacientes pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	132
Tabela 36 – Correlação entre pN1 e pN2, nos pacientes pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	132
Tabela 37 – Correlação entre pN1 e pN3, nos pacientes pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	132
Tabela 38 – Correlação entre pN2 e pN3, nos pacientes pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	133
Tabela 39 – Análise da sobrevida do grupamento por estágio, pE para os adenocarcinomas gástricos classificado como pT3. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	134

Tabela 40 – Distribuição dos tumores conforme o grupamento por estágio, pE, nos pacientes com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	134
Tabela 41 – Análise multivariada dos fatores prognósticos significativos nos 354 pacientes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3.....	134
Tabela 42 – Análise bivariada entre pN e infiltração restrita à serosa (pT3a) ou serosa mais gordura adjacente (pT3b).....	137
Tabela 43 – Distribuição da recidiva global nos 354 doentes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3 com invasão da serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	141
Tabela 44 – Distribuição da recidiva do peritoneal nos 354 doentes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3 com invasão da serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	141
Tabela 45 – Distribuição da recidiva local nos 354 doentes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3 com invasão da serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	141
Tabela 46 – Distribuição da recidiva linfonodal nos 354 doentes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3 com invasão da serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	142
Tabela 47 – Distribuição da recidiva pela via hematogênica nos 354 doentes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3 com invasão da serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.....	142
Tabela 48 – Análise da sobrevida dos doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2a versus pT2b.....	143
Tabela 49 – Análise da sobrevida dos doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2b comparados aos pT3a*.....	144
Tabela 50 – Análise da sobrevida dos doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3 classificados como pT3a* e pT3b*. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos.....	145
Tabela 51 – Análise da sobrevida entre doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2b versus pT3b*.....	146
Tabela 52 – Análise da sobrevida em 5 anos de doentes portadores de adenocarcinoma gástrico estagiados como pT2b versus pT4.....	147
Tabela 53 – Análise da sobrevida em 5 anos de doentes portadores de adenocarcinoma gástrico estagiados como pT3b* versus pT4.....	148

Lista de Figuras

	Página
Figura 1. Embriogênese dos mesogástrios dorsais e ventrais. A) Corte transversal, no 28º dia gestacional, com o desaparecimento do mesentério ventral. B) Mesentério dorsal com artéria do intestino médio através do mesentério dorsal. C) Atrofia progressiva do mesentério dorsal e rotação lateral. D) Duplo mesogástrico. E) Embrião com 48 dias.....	9
Figura 2. Sobreposições do tecido gorduroso perigástrico sobre a parede gástrica, segundo Kruschewski et al.....	21
Figura 3. Gráfico mostrando a distribuição dos 457 doentes com adenocarcinomas gástricos conforme faixa etária e sexo, subdivididos em decênios.....	96
Figura 4. Gráfico mostrando a distribuição dos 457 doentes com adenocarcinomas gástricos conforme a idade dividida em quartis.....	97
Figura 5. Peça clivada utilizando técnica de cortes paralelos entre si e perpendiculares à pequena curvatura ou grande curvatura. Propicia análise da invasão do tecido perigástrico e serosa.....	106
Figura 6. Infiltração do tumor na serosa e tecido adiposo perigástrico.....	106
Figura 7. Infiltração microscópica do tumor sobre o tecido adiposo perigástrico (A e B) e serosa (C e D). A) Adenocarcinoma gástrico pouco diferenciado (perda da formação glandular), HE, x100; B) Adenocarcinoma gástrico pouco diferenciado com evidente invasão do tecido adiposo perigástrico HE, x100; C) Adenocarcinoma gástrico pouco diferenciado com tumor gástrico restrito à serosa, HE, x100; D) Adenocarcinoma gástrico pouco diferenciado com tumor restrito à serosa, HE, x200.....	107
Figura 8. Gráfico da curva de sobrevida de 354 pacientes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Utiliza o método de Kaplan-Meier.....	112
Figura 9. Gráfico da curva de sobrevida conforme a idade. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. A variável foi separada em tercís e categorizada em ≤ 54 anos, > 54 anos e < 68 anos, e ≥ 68 anos. A idade não interferiu de maneira significativa no prognóstico ($p=0,53$).....	113
Figura 10. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme o sexo. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Não houve diferença significativa de prognóstico entre o sexo feminino e o masculino ($p=0,11$).....	114
Figura 11. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme o tipo de gastrectomia realizada. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Demonstra que a cirurgia realizada não interferiu no prognóstico ($p=0,31$).....	116

Figura 12. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme a linfadenectomia realizada. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Demonstra que a extensão da linfadenectomia ($p=0,15$) não interferiu significativamente no prognóstico.....	118
Figura 13. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme a localização do tumor no estômago. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Demonstra que a localização do tumor no estômago interferiu no prognóstico ($p=0,04$).....	119
Figura 14. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme a classificação de <i>Borrmann</i> . Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Demonstra que a classificação de <i>Borrmann</i> não interferiu no prognóstico ($p=0,20$).....	120
Figura 15. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme a área tumoral (cm^2), categorizados em tercís $< 24\text{cm}^2$; $\geq 24\text{cm}^2$ e $< 42\text{cm}^2$; e $\geq 42\text{cm}^2$. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Demonstra que a área tumoral ($p=0,55$) não interferiu no prognóstico.....	122
Figura 16. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme o grau de diferenciação celular. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Demonstra que o grau de diferenciação celular ($p=0,66$) não interferiu no prognóstico.....	124
Figura 17. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme a invasão angiolinfática. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Demonstra que a invasão angiolinfática interferiu no prognóstico ($p=0,002$).....	125
Figura 18. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme a invasão neural. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Demonstra que a invasão neural interferiu no prognóstico ($p<0,000$).....	126
Figura 19. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme o número de linfonodos presentes no espécime cirúrgico, categorizados em tercís: <25 linfonodos; ≥ 25 linfonodos e <37 linfonodos; e ≥ 37 linfonodos. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Demonstra que o número de linfonodos no espécime crúrgico não interferiu no prognóstico ($p=0,33$).....	127

Figura 20. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme a infiltração da gordura perigástrica. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Demonstra que a invasão da gordura perigástrica ($p < 0,000$) interferiu significativamente no prognóstico.....	129
Figura 21. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme o número de linfonodos metastáticos, pN, presentes no espécime cirúrgico, categorizados conforme a classificação TNM. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Demonstra que o número de linfonodos metastáticos, interferiu no prognóstico ($p = 0,000$).....	130
Figura 22. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme o grupamento por estágio, pE. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 345 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Demonstra que o grupamento por estágio, pE, interferiu no prognóstico ($p < 0,000$).....	133
Figura 23. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos de 82 pacientes pN0 estagiados conforme a invasão restrita à serosa (pT3a) versus serosa mais gordura adjacente (pT3b). A linha tracejada central em preto representa a curva de sobrevida dos doentes pN0.....	135
Figura 24. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos de 136 pacientes pN1 estagiados conforme a invasão restrita à serosa (pT3a) versus serosa mais gordura adjacente (pT3b). A linha tracejada central em preto representa a curva de sobrevida dos doentes pN1.....	136
Figura 25. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos de 86 pacientes pN2 estagiados conforme a invasão restrita à serosa (pT3a) versus serosa mais gordura adjacente (pT3b). A linha tracejada central em preto representa a curva de sobrevida dos doentes pN2.....	136
Figura 26. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos de 34 pacientes pN3 estagiados conforme a invasão restrita à serosa (pT3a) versus serosa mais gordura adjacente (pT3b). A linha tracejada central em preto representa a curva de sobrevida dos doentes pN3.....	137
Figura 27. Apresentação dos casos com recidiva peritoneal.....	138
Figura 28. Apresentação dos casos com recidiva local.....	139
Figura 29. Apresentação dos casos com recidiva linfonodal.....	140
Figura 30. Apresentação dos casos com recidiva hematogênica.....	140
Figura 31. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos comparando a sobrevida entre os pT2a versus pT2b. Utiliza o método de Kaplan-Meier para estudar os 82 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2.....	143

Figura 32. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos comparando a sobrevivência entre os pT2b versus pT3a*. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 116 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2b e pT3a*.....	144
Figura 33. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos comparando a estimativa de sobrevida entre os pT3a* <i>versus</i> os pT3b*. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3.....	145
Figura 34. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos comparando a estimativa de sobrevida entre os pT2b versus pT3b*. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 280 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2b e pT3b*.....	146
Figura 35. Gráfico da curva de sobrevida comparando a estimativa de sobrevida entre pT2b versus pT4, utilizando o método de Kaplan-Meier, nos 43 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2b e pT4.....	147
Figura 36. Gráfico da curva de sobrevida comparando a estimativa de sobrevida entre pT3b* <i>versus</i> pT4. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 269 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3b* e pT4.....	148

Resumo

Background: No Ocidente, o adenocarcinoma gástrico operado com intenção curativa geralmente compromete a serosa. A AJCC considera que o prognóstico em 5 anos dos doentes neste grupo pode variar de mais 70% a menos de 7% devido características anatomopatológicas da doença.

Métodos: Foi realizado estudo retrospectivo observacional de 354 pacientes com cânceres gástricos que comprometem a serosa, operados com intenção curativa, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2005, seguidos até dezembro de 2008 no Instituto Nacional de Câncer, Brasil. Foram analisados os dados clínicos, cirúrgicos, anatomopatológicos e padrão de recidiva destes doentes, divididos em 2 grupos: Grupo pT3(A), invasão exclusiva da serosa; e Grupo pT3(B), invasão da serosa mais tecido mesogástrico.

Resultados: Nos 354 doentes a média de idade foi de 60 ± 12 , com predomínio do sexo masculino (58,8%). O grupo pT3(A) 89 (25,1%) casos e o pT3(B) 265 (74,9%). A estimativa global de sobrevida foi de 54%, com média de 69 ± 2 meses (95% IC 33,9 a 74,7 meses). Os fatores influenciaram na sobrevida em 5 anos foram: a localização distal do tumor (48%, $p < 0,04$); pT3(A) versus pT3(B) (70% versus 48%, respectivamente, $p < 0,000$); pN3 (12%, $p < 0,000$); invasão angiolinfática (45%, $p = 0,002$); invasão neural (44%, $p < 0,000$). A análise multivariada mostrou o pT3(A/B) ($p = 0,02$) e pN ($p < 0,000$) como fatores prognósticos independentes. A taxa de recidiva global foi de 43,3%, com predomínio peritoneal (19,2%) seguida da hematogênica (11,2%). Nos pT3A ocorreram 25 (28,1%) casos de recidivas

versus 125 (47,2%) nos pT3B ($p=0,002$). Dos 68 casos de recidivas peritoneais, 57 (83%) ocorreram em pT3B ($p=0,05$). Dos 40 casos de recidivas linfonodais, 30 (75%) ocorreram em pT3B ($p=0,8$). Dos 39 casos de recidivas hematogênicas, 33 (84%) ocorreram em pT3B ($p=0,1$). Dos 27 casos de recidivas locorregionais, 25 (92%) ocorreram em pT3B ($p=0,01$).

Conclusão: A invasão direta dos tecidos vizinhos que se dirigem ao estômago é a forma mais frequente de tumores pT3 e determina pior prognóstico. O comprometimento do tecido mesogástrico representa um risco aumentado de linfonodos metastáticos, infiltração angiolinfática ou neural, recidiva peritoneal e locorregional; e necessita de tratamento adjuvante. Sua detecção pode reclassificar o estágio pT3 em 2 subestágios perfeitamente distintos, pT3A e pT3B.

Abstract

Background: In the West, adenocarcinoma of the stomach resected with curative intent is usually found to involve the serosa. The AJCC says the 5 year survival prognosis for such patients ranges from more than 70% to less than 7% depending on histopathologic characteristics of the tumor.

Methods: Prospective observational study of 354 patients with gastric cancers involving the serosa, resected with curative intent, from January 1997 to December 2005, and followed until December 2008 at the National Cancer Institute of Brazil. The cohort was divided into two groups: pT3(A), comprised of patients whose tumor invaded only the serosa; and pT3(B), where the tumor invaded the serosa and the perigastric tissue. Clinical outcomes including recurrence and mortality were measured for the two groups and related to demographic, clinical, surgical, anatomic and histopathologic variables.

Results: Mean age was 60 ± 12 years; males were 58.8% of the cohort. The pT3(A) group had 89 cases (25.1%), and the pT3(B) group 265 cases (74.9%). The global estimated five year survival was 54%, with a mean survival of 69 ± 2 months (95% CI: 33.9 to 74.7 months). Factors that influenced 5 year survival included: distal location of the tumor in the stomach (48%, $p < 0.04$); pT3(A) versus pT3(B) (70% versus 48%, respectively, $p < 0.000$); pN3 (12%, $p < 0.000$); angiolymphatic invasion (45%, $p = 0.002$); neural invasion (44%, $p < 0.000$). Multivariate analysis demonstrated pT3(A/B) ($p = 0.02$) and pN ($p < 0.000$) as independent

prognostic factors. The global recurrence rate was 43.3%. Recurrence occurred in 28.1% of the 25 pT3(A) cases versus 47.2% of the 125 pT3B cases ($p=0.002$). Recurrence was predominantly peritoneal (19.2%) followed by hematogeneous (11.2%). Of the 68 cases of peritoneal recurrence, 57 (83%) occurred in the pT3(B) group ($p=0.05$). Of the 40 cases of lymph node recurrence, 30 (75%) occurred in the pT3(B) group ($p=0.8$). Of the 39 cases of hematogenous recurrence, 33 (84%) occurred in the pT3(B) group ($p=0.1$). Of the 27 cases of loco-regional recurrence, 25 (92%) occurred in the pT3(B) group ($p=0.01$).

Conclusion: The direct invasion of tissues neighboring the stomach is the most frequent presentation of pT3 tumors and determines with worse prognosis. Involvement of the mesogastric tissue is associated with an increased risk of lymph nodes metastases, angiolymphatic or neural infiltration, peritoneal and loco-regional recurrence, and the need for adjuvant treatment. The presence of mesogastric involvement should be used to reclassify stage pT3 in two completely distinct substages, pT3(A) and pT3(B).

1. INTRODUÇÃO

No mundo estima-se que ocorrem anualmente 934.000 novos casos de câncer do estômago, sendo o quarto tumor maligno em incidência e a segunda causa de mortalidade por câncer, com aproximadamente 700.000 (12,1%) óbitos. Em geral, sua magnitude é de duas a três vezes maior nos países em desenvolvimento¹.

No Brasil, segundo as estimativas de incidência para o câncer gástrico, publicadas pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), Ministério da Saúde, no ano de 2009 devem ocorrer 21.800 casos novos da doença: 14.080 (64,5%) homens e 7.720 (35,5%) mulheres. Esses valores correspondem a risco estimado de 15 casos novos a cada 100.000 homens e oito a cada 100.000 mulheres, consolidando-se o 5º tumor maligno em incidência e o 2º do trato gastrointestinal².

O adenocarcinoma gástrico (AG) é responsável por 95% das neoplasias malignas do órgão e a terapêutica cirúrgica permanece como a única modalidade de tratamento capaz de propiciar a cura para essa doença^{3,4}, apesar de tratamentos complementares pré e pós-operatórios^{5,6}. Devido às diferentes apresentações anatomopatológicas da doença, é difícil saber com exatidão o prognóstico dos pacientes com AG⁷.

A classificação TNM do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)⁸, é o método mais utilizado e confiável para determinar a evolução clínica do AG^{9,10,11,12}. No grupamento patológico pE IA, caracterizado por tumores restritos às superfícies da mucosa ou submucosa e sem metástases à distância, a sobrevida estimada em 5 anos é de 78%. O grupamento patológico pE IV apresenta sobrevida em 5 anos de 7%.

No Ocidente, os estágios avançados dos AG são definidos como aqueles que ultrapassam a submucosa, independente da disseminação da doença e são os mais frequentes^{8,13,14}. Utilizando a classificação TNM, de acordo com o nível de infiltração tumoral, os tumores avançados são classificados em T2, T3 e T4. Após avaliação histopatológica do espécime cirúrgico, são identificados como pT2 os tumores restritos à região subserosa; os pT3, quando comprometem a serosa sem comprometer órgãos adjacentes; e os pT4, quando invadem órgãos adjacentes (**Anexo 1**).

Dentre os AG operados com intenção curativa, os definidos como precoces^{15,16,17}, ou seja, com invasão restrita à submucosa (pT1), com ou sem metástases linfonodais, são incomuns no Ocidente, com taxas que variam de 5% a 15% dos casos^{3,14}. Por outro lado, os tumores que invadem órgãos adjacentes, categorizados como T4, quando há comprometimento direto para os seguintes órgãos, estruturas ou regiões: baço, cólon transversal, fígado, diafragma, pâncreas, parede abdominal, glândula suprarrenal, rim, intestino delgado e retroperitônio; raramente são

submetidos à cirurgia curativa^{18,19,20,21} por apresentarem alta morbidade e mortalidade operatória^{22,23,24}, baixa sobrevida em 5 anos após cirurgia com intenção curativa^{25,26}, e constantemente encontram-se metástases à distância ou critérios que restringem a extirpação do tumor. Portanto, em países onde não há programa de detecção precoce do câncer, predomina a realização de cirurgias curativas em doentes estagiados como T2 ou T3.

A última classificação TNM para o AG validou a infiltração tumoral até a região subserosa como única alteração patológica capaz de influir no estadiamento e prognóstico da doença. Tornaram-se diferentes os tumores restritos à muscular própria do estômago, designados pT2a, dos limitados à subserosa, pT2b. Apesar da nova subdivisão histopatológica, o estágio TNM final para os subgrupos não foi alterado, mesmo após diversos autores considerarem os prognósticos nesses níveis de infiltração discrepantes^{27,28,29}.

O comprometimento da serosa é importante fator prognóstico no AG^{30,31} por determinar risco aumentado de disseminação peritoneal e baixa sobrevida em 5 anos^{32,33}. Os tumores que infiltram a serosa, nos termos da classificação TNM, apresentam a ressalva de, nos casos de comprometimento por continuidade duodenal ou esofágica, ser considerada a invasão mais profunda do tumor, em qualquer dos sítios, incluindo o estômago. Os efeitos sobre o prognóstico podem estar relacionados à área de comprometimento tumoral na serosa^{34,35,36,37,38,39}, técnica operatória^{40,41},

morfologia do tumor^{42,43}, fatores citológicos⁴⁴, como presença de células oncológicas livres no peritônio^{45,46}, fatores genéticos^{47,48}, dentre outros^{49,50}.

Quanto maior a invasão tumoral nos tecidos gástricos e perigástricos, pior o prognóstico dos doentes^{51,52,53,54}. Porém, a invasão tumoral do tecido conectivo perigástrico foi pouco avaliada quando há infiltração concomitante com a serosa^{55,56,57}. Nas regiões da pequena, grande curvatura e retroperitônio há grande quantidade de gordura⁵⁸. Conjuntamente, essas regiões formam uma grande área de íntimo contato com o estômago, e nelas estão localizados artérias, veias, nervos, gânglios nervos, vasos linfáticos e linfonodos, circundados por tecido adiposo, portanto, a região de fixação, irrigação, drenagem e inervação gástrica, que durante o período embrionário é denominado mesogástrio.

Apesar da compreensão sobre a gravidade da invasão dos AG sobre a serosa, encontra-se sem resposta na literatura médica o efeito que o crescimento tumoral exerce sobre o tecido mesogástrico (pequeno, grande epíplon e gordura retroperitoneal); as características histopatológicas do tumor que compromete a serosa e o mesogástrio concomitantemente; os padrões de recidiva e prognóstico nesses casos, abrindo espaço para a investigação desse nível de infiltração tumoral.

1.2 OBJETIVO

O objetivo da tese é, em pacientes portadores de AG localmente avançados, operados com intenção curativa:

1. Estudar se a invasão da gordura adjacente ao estômago é um fator prognóstico independente e se há correlação entre a invasão com variáveis demográficas, cirúrgicas e anatomopatológicas.

2. Comparar a incidência e o padrão de recidiva em pacientes pT3 com e sem invasão da gordura adjacente ao estômago.

3. Comparar o prognóstico dos pacientes pT2, pT3, com e sem invasão da gordura adjacente e pT4.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A grande quantidade de tecido adiposo perigástrico ocorre por acúmulo de gordura nas regiões da pequena curvatura, grande curvatura e retroperitônio. Essas regiões fixam, irrigam, drenam e inervam o estômago, e são permeadas por tecido conjuntivo frouxo, com predomínio de células adiposas. Para compreender o comportamento biológico que o AG apresenta quando infiltra a gordura perigástrica e o peritônio é necessário validar os fundamentos embriológicos do estômago, mesentério e omentos como vias contínuas de disseminação do câncer; alicerçar a histologia da membrana serosa como barreira contra a doença; e revisar na literatura médica contemporânea as consequências da invasão tumoral sobre a serosa e tecidos gástricos, perigástricos e os fatores que predizem a recidiva da doença.

2.1 Epidemiologia dos adenocarcinomas gástricos

Apesar da diminuição progressiva na incidência e mortalidade nas últimas décadas, o câncer de estômago permanece como o quarto tumor em incidência e o segundo em mortalidade no mundo^{1,59,60,61}. Segundo Parkin et al., dois terços dos cânceres gástricos ocorrem em países em desenvolvimento e 42% deles na China. As áreas de alto risco para a doença são o Leste Asiático, Oeste Europeu e América do Sul, com mais de

20 casos para 100.000 habitantes. Se mantido o declínio secular contínuo de incidência para o câncer gástrico, o número esperado de novos casos em 2010 será em torno de 1.100.000, um aumento de 19% em 10 anos, devido ao simples crescimento e envelhecimento populacional. Porém, a sobrevida global dos casos tratados com intenção curativa no Japão é relativamente boa (52%), quando comparada aos casos relatados nos Estados Unidos da América (EUA), (21%), porque há naquele programa de diagnóstico precoce e maior número de endoscopias gástricas.

Nos EUA, 63% dos pacientes com diagnóstico de câncer gástrico não recebem tratamento cirúrgico, segundo Hundahl et al.. Dados semelhantes foram encontrados por Reid-Lombardo et al.⁶², Wanebo et al.⁶³, Lawrence et al.⁶⁴. Consideraram que a taxa reduzida de doentes portadores de AG tratados cirurgicamente é devida ao estágio avançado dos tumores no momento do diagnóstico^{62,63,64}.

Utilizando como referência a Tabela 1, que apresenta resultados de cirurgias curativas para o AG, estimou-se na presente revisão que 39% dos casos, em média, variando de 13% a 70%, são estagiados como tendo invasão da serosa. No Japão, há predomínio dos tumores estagiados patologicamente como invasão restrita à mucosa ou submucosa, e na Alemanha como muscular própria e subserosa. Nos demais registros há nítida supremacia das lesões com invasão da serosa. Em todos os países são pequenas as casuísticas dos tumores que comprometem órgãos

adjacentes, porque em sua grande maioria já apresentam metástases à distância e a cirurgia é realizada com finalidade paliativa, com alta morbidade e mortalidade operatória.

2.2 Embriologia do estômago, mesentério, peritônio e omentos

A organogênese humana inicia-se na 4ª semana gestacional, segundo Sadler⁶⁵. Na metade da 4ª semana gestacional, uma dilatação fusiforme na porção caudal do intestino anterior indica o local do futuro estômago. O primórdio gástrico cresce no sentido ventro-dorsal, mais rapidamente no sentido dorsal⁶⁶. Menard e Arsenault⁶⁷ estudaram o desenvolvimento gástrico e concluíram que a cinética de proliferação celular do estômago, durante a morfogênese do órgão, é maior na parede dorsal e correlaciona-se com a intensa atividade de células das glândulas gástricas, localizadas no fundo e colo das criptas dessa região. Esse fator determina abaulamento mais acentuado da parede dorsal e dará origem a grande curvatura gástrica após duas semanas.

A parede dorsal abaulada do estômago comunica-se com os tecidos retroperitoniais por meio do mesentério dorsal, denominado mesogástrico dorsal⁶⁸. As artérias que irrigam o intestino primitivo – a artéria celíaca (intestino anterior), a artéria mesentérica superior (intestino médio) e a artéria mesentérica inferior (intestino posterior) correm pelo mesentério

dorsal. Em contra-ponto, o mesentério ventral ou mesogástrio ventral prende o estômago e duodeno ao fígado e parede abdominal ventral.

Durante o período inicial da organogênese, os mesentérios ventrais e dorsais dividem a cavidade peritoneal em direita e esquerda. Porém, o mesentério ventral sofre atrofia progressiva, e vai desaparecendo, exceto no primórdio do estômago e duodeno. Dessa forma, a cavidade peritoneal torna-se um espaço contínuo. Os mesogástrios serão as vias responsáveis pela suspensão, inervação, nutrição e drenagem venosa do primórdio gástrico⁶⁹. A Figura 1 mostra a embriogênese dos mesogástrios dorsais e ventrais.

Figura 1. Embriogênese dos mesogástrios dorsais e ventrais. A) Corte transversal, no 28º dia gestacional, com o desaparecimento do mesentério ventral. B) Mesentério dorsal com artéria do intestino médio através do mesentério dorsal. C) Atrofia progressiva do mesentério dorsal e rotação lateral. D) Duplo mesogástrio. E) Embrião com 48 dias.

Tabela 1 – Incidência e sobrevida de adenocarcinomas pT3 no mundo

	Autor	Ano	País	n	pT3	%	Sobrevida em 5 anos
1	Dent et al. ⁷⁰	1988	África do Sul	43	20	46%	23%
2	Bollschweiler et al. ^{*71}	1993	Alemanha	1928	422	21%	48%-20%
3	Kockerling et al. ^{*72}	1995	Alemanha	782	267	34%	-
4	Siewert et al. [*]	1998	Alemanha	1654	639	38%	53%-21%
6	Thorban et al. ⁷³	2000	Alemanha	545	154	28%	-
7	Bollschweiler et al. ⁷⁴	2004	Alemanha	137	52	38%	-
8	Jatzko et al. ⁷⁵	1995	Áustria	345	80	23%	29%
9	Lerut et al. ⁷⁶	2004	Bélgica	194	123	70%	36%-13%
10	Kim et al.	1994	Coreia	3962	-	-	37%-32%
11	Lee et al. ⁷⁷	2001	Coreia	4789	1747	36%	68%-18%
12	Sanches-Bueno et al. ⁷⁸	1998	Espanha	297	172	57%	33%-20%
13	Sierra et al. ⁷⁹	2003	Espanha	156	76	48%	76%-17%
14	Lawrence et al.	1995	EUA	16992	-	29%	28%
15	Søreide et al. ⁸⁰	1996	EUA	187	90	48%	29%-8%
16	Karpeh et al. ⁸¹	2000	EUA	1038	500	48%	30%-2%
17	Bonenkamp et al. ⁸²	1999	Holanda	711	176	25%	22%-16%
18	Bozzetti et al. ⁸³	1986	Itália	361	164	45%	37%
19	Secco et al. ⁸⁴	1992	Itália	429	149	34%	90%-25%
20	de Manzoni et al. ⁸⁵	1996	Itália	187	74	39%	20%-42%
21	Bozzetti et al. ⁸⁶	1999	Itália	618	287	46%	56%-11%
22	Barchielli et al. ⁸⁷	2001	Itália	1017	447	60%	19%-18%
23	Roviello et al. ⁸⁸	2002	Itália	235	144	61%	48%-23%
24	Maruyama et al. ^{**}	1987	Japão	4734	1626	34%	44%-27%
25	Noguchi et al. ^{**}	1989	Japão	3143	1007	32%	43%-23%
26	Maruyama et al. ^{**89}	1989	Japão	1931	-	47%	-
27	Okusa et al. ^{**90}	1990	Japão	433	113	26%	-
28	Maehara et al. ^{**91}	1991	Japão	1500	572	38%	51%-39%
29	Makino et al. ^{**92}	1991	Japão	668	204	30%	74%-27%
30	Iriyama et al. ^{**93}	1997	Japão	871	395	45%	36,80%
31	Shibuya et al. ^{**94}	2000	Japão	645	89	13%	58%-34%
32	Hayashi et al. ^{**95}	2002	Japão	940	228	24%	23%
33	Otsuji et al. ^{**96}	2005	Japão	1579	459	29%	-
34	Cuschieri et al. ⁹⁷	1996	Reino Unido	270	144	53%	49%-16%

* Predomínio dos tumores com invasão restrita à muscular própria ou subserosa.

** Predomínio dos tumores com invasão restrita à mucosa ou submucosa.

Pequena cavidade peritoneal é observada na 3ª semana gestacional. Revestida internamente pela membrana pleuroperitoneal⁹⁸, rapidamente divide-se em camada parietal, que originará o peritônio parietal, e a camada visceral, que originará o peritônio visceral. Logo após a formação do tubo digestivo, células da membrana pleuroperitoneal, ou seja, o mesotélio celômico, recobrem o estômago e formam o mesotélio gástrico e o mesotélio do mesogástrio''. Subsequentemente, subpopulações dessas células transformar-se-ão em células epiteliais-mesenquimais, consideradas indiferenciadas, migrarão para o interior da parede gástrica, acompanhando o trajeto dos vasos celíacos, e darão origem a maioria das células da musculatura lisa dos principais vasos do estômago⁹⁹. É desconhecido o fenômeno de formação dos vasos intestinais primitivos¹⁰⁰.

Ao aumentar e adquirir a forma adulta, a região gástrica sofre lentamente rotação de 90°, em sentido horário, sobre seu eixo longitudinal, fenômeno conhecido como rotação do estômago. Os efeitos dessa rotação são: a borda ventral do estômago, mesentério ventral, desloca-se para a direita dando origem à pequena curvatura gástrica ou mesogástrio ventral. O lado esquerdo do estômago primitivo torna-se a superfície ventral do estômago. A borda dorsal do estômago, mesentério dorsal, desloca-se para a esquerda do estômago torna-se a grande curvatura ou mesogástrio dorsal. O lado direito do estômago primitivo torna-se a superfície dorsal do estômago.

Segundo Goldsmith¹⁰¹, omento, do latim *omentum*, significa pele gordurosa. É gerado na região gástrica do mesentério dorsal¹⁰². Fendas são formadas no interior do mesogástrio dorsal, que irão coalescer e criarão uma cavidade única, a bolsa omental¹⁰³. No momento da sua tração lateral, durante o processo de rotação e crescimento do estômago, a bolsa omental engrandece produzindo uma cavidade com dois recessos, o superior, designado recesso superior da bolsa do omento ou pequeno omento, e o recesso inferior da bolsa omental ou grande omento.

O recesso superior da bolsa omental sofrerá fusão com o mesogástrio ventral, compondo dois folhetos de peritônio, ventral e dorsal, entremeados por vasos e nervos envolvidos por tecido gorduroso. O folheto ventral une o estômago ao fígado e é composto pelo mesentério ventral atrofiado. O folheto dorsal é composto pelo recesso superior da bolsa omental. O conjunto formado pelos dois folhetos é denominado de pequeno epíplon na região denominada pequena curvatura gástrica ou pequeno omento. Defini-se epíplon como dupla camada de peritônio que une dois órgãos¹⁰⁴. O hiato de Winslow ou forâmen omental é um pequeno orifício que comunica a cavidade peritoneal com a parede posterior do estômago e retrocavidade dos epíplons. Ocorre no ponto de não fusão do mesogástrio ventral atrofiado com o folheto hepático do mesogástrio dorsal e compõe o recesso superior da bolsa omental^{67,68,105}. Dentre os folhetos correm a artéria gástrica esquerda, artéria hepática comum, veias gástricas, nervos,

vasos linfáticos e linfonodos da pequena curvatura, recobertos por abundante tecido gorduroso^{106,107, 108}.

O recesso inferior da bolsa omental é composto pelo folheto pancreatoesplênico do mesentério dorsal que dobra sobre si mesmo e une o estômago ao cólon transversal, sendo chamado grande epíplon. Na região do cólon transversal, forma uma bursa decorrente da fusão do folheto do mesentério dorsal com o peritônio do mesocólon transversal que desce e engloba a cápsula pancreática finalizando nos vasos celíacos. Dentre os folhetos passam as artérias gastroepiploicas direita e esquerda, nervos, vasos linfáticos e linfonodos da grande curvatura, recobertos por abundante tecido gorduroso^{67, 68,69,99,100}.

2.3 Histologia da membrana serosa e mesentério

O peritônio é a membrana serosa (MS) que reveste internamente a cavidade abdominal e pélvica, e externamente as vísceras contidas nessas cavidades^{109,110}. É definido como fina camada de mesotélio sobre uma membrana basal (MB)^{111,112,113}. O mesotélio foi primeiramente descrito por Bichat¹¹⁴, em 1827, mas o uso da palavra “mesotélio” deve-se à Minot^{115,116}, em 1890, posteriormente descrito por His¹¹⁷ como revestimento interno das cavidades celômicas “de células de origem mesodermal e morfologia semelhante ao epitélio”.

A cavidade peritoneal possui área total de 1,8m², quase igual a área de superfície da pele¹¹⁸. A MS que recobre a parede abdominal anterior e o diafragma é relativamente plana, quando comparada à região abdominal posterior, peritônio pélvico ou órgãos, onde os contornos são extremamente acentuados^{119,120,121}. Portanto, a MS deve ser entendida como uma estrutura complexa¹²². Diversas observações e estudos demonstram que há diferentes tipos de células mesoteliais e tecidos conectivos submesoteliais^{123,124,125,126}.

Estudos em diversas espécies de mamíferos, como ratos^{127,128}, coelhos¹²⁹, ovelhas¹³⁰, cavalos¹³¹, gatos¹³², cachorros¹³³ e humanos, revelam que o mesotélio é similar entre eles. Avaliando mais detalhadamente, a constituição histológica da MS é de mesotélio, membrana basal, dividida em lâmina basal e lâmina reticular, sobre tecido conjuntivo frouxo, rico em tecido gorduroso e vasos^{107,134,135}.

O mesotélio consiste de camada única de células mesoteliais delgadas ou achatadas, unidas entre si, cujo diâmetro aproximado é de 25µm, com núcleo central ou oval sobre um citoplasma elevado, repousando superficialmente sobre a lâmina basal, semelhante ao endotélio dos vasos linfáticos ou ao epitélio pavimentoso simples^{136,137,138,139}. A superfície lubrificada permite a livre movimentação dos órgãos cavitários¹⁴⁰ e proporciona mínima fricção, devido à pequena quantidade de líquido em sua superfície e adaptação especial da membrana apical mesotelial, com grande

quantidade de microvilos, ricos em uma glicoproteína com predominância do ácido hialurônico^{141,142,143}.

Segundo Tourneux¹⁴⁴ e Vogel,¹⁴⁵ as células mesoteliais podem ser definidas como planas e alongadas. As células mesoteliais planas são comuns. As células alongadas são raras e localizadas preferencialmente no mediastino, pleura e porção diafragmática do peritônio. A presença de microvilosidades é o mais significativo critério citológico para caracterizar a célula mesotelial e será responsável por aumentar a área de superfície peritoneal em 20 vezes^{113,146}.

A membrana basal (MB) faz a interface entre o mesotélio e o tecido conjuntivo frouxo ou areolar^{147,148,149}. Segundo Leeson e Leeson¹⁵⁰, Gartner e Hiatt¹⁵¹, a espessura da membrana basal varia em quantidade e qualidade de acordo com a localização entre as cavidades, entre visceral e parietal; e entre espécies. De uma maneira geral é dividida em lâmina basal e lâmina reticular. A lâmina basal, por sua vez, é dividida em lâmina lúcida e lâmina densa. A lâmina lúcida apresenta aspecto brilhante, rica em microvilos (laminina e entactina) e integrinas, que se projetam da membrana da célula mesotelial para a lâmina basal. A lâmina densa é compreendida por uma rede de colágeno do tipo IV, recoberto pela proteoglicana percalana, que formam um poliânion, graças as cadeias laterais de heparansulfato. A presença de poros, formados pela rede de colágeno, funciona como filtro molecular. Segundo Ohtsuka e Murakami¹⁵², a carga

negativa dessas cadeias restringe a passagem de moléculas carregadas negativamente.

O tecido conjuntivo frouxo ou areolar caracteriza-se pela abundância de substância fundamental, ou seja, material amorfo, hidratado, constituído por glicosaminoglicanas, proteoglicanas e glicoproteínas; líquido tissular, fibroblastos, macrófagos, mastócitos, células indiferenciadas e adiposas. Dispersas pela substância fundamental se observa fibras colágenas, reticulares e elásticas, além de vasos sanguíneos, linfáticos e fibras nervosas^{151,153,154}.

O mesentério é definido histologicamente como dupla camada de peritônio que se inicia do peritônio visceral e cobre o órgão, unindo-o à parede do corpo e conduzindo vasos e nervos circundados por um tecido conjuntivo frouxo, rico em células adiposas^{150,151,155}.

2.4 Fatores prognósticos nos adenocarcinomas gástricos

O estudo dos fatores prognósticos (FP), segundo Días-Plasencia et al.¹⁵⁶, melhora o entendimento do médico generalista, em especial do cirurgião, quanto à história natural da doença, ajuda compreender os mecanismos de evolução e prever a sobrevida.

Para Siewert et al, o estudo dos FP tem um particular interesse quando esses podem influenciar na terapêutica empregada, como no caso da margem cirúrgica e da linfadenectomia no tratamento do AG.

Dentre os FP, a habilidade do cirurgião em realizar a extirpação completa, sem deixar resíduos oncológicos, é decisiva na cura do doente. A sobrevida nos submetidos exclusivamente à laparotomia exploradora ou a gastroenteroanastomose varia de três a cinco meses, já os submetidos a extirpações cirúrgicas não curativas, ou seja, persistência de doença macroscópica ou microscópica (R1 ou R2), o tempo estimado de sobrevivência varia de sete a 11 meses¹⁵⁷.

Para Greene et al., o tratamento é o maior FP para o câncer gástrico. Pacientes não ressecados apresentam sobrevida de três a 11 meses. Para os doentes submetidos a ressecção completa (R0), os fatores que afetam o prognóstico incluem a localização do tumor no estômago, o aspecto macroscópico da doença, assim como a classificação T e N. Siewert et al.¹⁵⁸ confirmam a importância da cirurgia R0.

Maruyama, estudando FP em câncer gástrico, numa coorte de 4.734 casos, encontrou a profundidade de invasão como o fator independente. O risco relativo é 4,6 maior quando comparado a outros 25 fatores prognósticos clínicos, cirúrgicos e histopatológicos.

A necessidade de falar a mesma linguagem em câncer foi inicialmente identificada em 1929 pela *League of Nations Health Organization*. Em 1933 a *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) foi fundada; e em 1959 o *American Joint Committee on Cancer*. O objetivo comum era unificar mundialmente os diferentes grupamentos de câncer. Uma vez agrupados por sítios, os tumores foram classificados por estágios, de acordo com o tempo de sobrevida que cada estágio permitia ao portador da neoplasia. O estagiamento parte da premissa que o padrão de crescimento tumoral e o prognóstico dos doentes são semelhantes, com base no sítio anatômico comum e nas semelhanças histopatológicas. Os estágios decorrentes dessa classificação permitem organizar os cancerosos conforme o tratamento a ser realizado, oferecer orientações prognósticas, comparar resultados antes e após o tratamento, facilitar a troca de informações entre diversos centros e contribuir para a pesquisa sobre o câncer humano. Porém, a mais importante proposição, para a concordância internacional, é permitir a comparação, sem ambiguidades, entre experiências clínicas. Desde os anos oitenta, as classificações UICC e AJCC, por meio de colaboração mútua, apresentam idênticas definições e grupamentos para todos os sítios, permitindo que seja universal o sistema de estagiamento TNM.

O prognóstico dos pacientes portadores de AG depende fundamentalmente da evolução do tumor na parede gástrica, da presença de metástases linfonodais e metástases à distância^{3,4,5,6,7,8,15,16,17}. Pacientes

com tumores *in situ* por definição não disseminam à distância e, por conseguinte, seu tratamento cirúrgico com margens livres e técnica oncológica determina a cura^{8,16}. Já os tumores ditos precoces, ou seja, restritos à submucosa, mesmo na presença metástases linfonodais regionais ao tumor, quando submetidos à cirurgia radical apresentam 90% a 99% de chance de cura^{3,4,6,7,15,16}.

A invasão da serosa no AG, ao ser estudada por análise estatística multivariada, foi considerada como fator prognóstico independente, quando comparada a fatores demográficos, clínicos, bioquímicos, histopatológicos e genômicos, por diversos autores como: Oh et al.¹⁵⁹, Chen et al.¹⁶⁰, Bruno et al., Motoyama et al.¹⁶¹, Deng et al.¹⁶², Koga et al.¹⁶³, Lee et al.¹⁶⁴, Shiraishi et al., Chen et al.¹⁶⁵, Li et al.¹⁶⁶, Kim et al.¹⁶⁷, Tatsuguchi et al.¹⁶⁸, Kooby et al.¹⁶⁹, Wang et al.¹⁷⁰, Shiraishi et al.¹⁷¹, Yasuda et al.¹⁷², Yu et al., Koderá et al.¹⁷³, Lee et al.¹⁷⁴, Chen et al.¹⁷⁵, Erenoglu et al., Dhar et al., Bruno et al.¹⁷⁶ Wu et al.¹⁷⁷, Tachibana et al.¹⁷⁸, Sakaguchi et al., Watanabe et al.¹⁷⁹, Hsu et al.¹⁸⁰, Maehara et al.¹⁸¹, Maehara et al.¹⁸², Søreide et al., Maehara et al.¹⁸³, Flyger et al.¹⁸⁴, Anai et al.¹⁸⁵, Maehara et al.¹⁸⁶, Yonemura et al.¹⁸⁷, Tonemura et al.¹⁸⁸.

Segundo Kruschewski et al., o tamanho da inserção do pequeno e grande omento na parede do estômago altera o nível de infiltração do tumor nos carcinomas gástricos. O objetivo do estudo era determinar a extensão da sobreposição do pequeno e grande omento sobre a pequena e grande

curvatura. Estudaram o tamanho da fixação dos pequenos e grandes omentos no estômago em 76 cadáveres em 12 diferentes pontos nas pequenas e grandes curvaturas gástricas, respectivamente. Os tamanhos das sobreposições do tecido gorduroso perigástrico sobre a parede gástrica, associados às áreas onde foram medidas, em centímetros, são apresentados na Figura 2. Observaram que a ausência de tecido gorduroso na pequena curvatura é rara e acomete menos que 2% dos cadáveres. Em 62% dos casos, ocorreu sobreposição das gorduras do pequeno e grande omento sobre a pequena e grande curvatura simultaneamente. Em 36% dos casos havia cobertura de gordura somente na pequena curvatura e em 2% dos casos cobertura exclusiva do grande omento sobre a grande curvatura gástrica. Todos os casos apresentavam a formação de um tecido extraperitoneal sobre parede gástrica. A espessura do tecido adiposo sobre a parede gástrica foi de 0,29cm na pequena curvatura e 0,2cm na grande curvatura. Concluíram que se há superestagiamento patológico do nível de infiltração do tumor na parede gástrica (pT), há reversão no fenômeno de Will-Rogers, demonstrando a importância do estagiamento correto dos carcinomas gástricos.

O espaço subperitoneal foi elucidado por Oliphant et al.^{189,190,191}, que o definiram como plano anatômico que se forma no período embrionário e persiste no adulto abaixo da membrana serosa, capaz de unir o abdome ao tórax. Utilizando conceitos embriológicos de cavidade celômica, descreveram como contínua a região subserosa, capaz de explicar porque

há disseminação entre o tórax e abdome. Analisaram quatro casos de pacientes e encontraram uma via de disseminação extraperitoneal capaz de disseminar ar, líquidos e processos inflamatórios, infecciosos e neoplásicos.

Figura 2. Sobreposições do tecido gorduroso perigástrico sobre a parede gástrica, segundo Kruschewski et al..

2.5 Tumores que comprometem a muscular própria e subserosa – pT2a/b

Tumores que ultrapassam a camada submucosa do estômago são considerados como avançados, porém, quando há invasão da muscular própria até subserosa, são ditos intermediários¹⁹², porque apresentam melhor prognóstico que os tumores que comprometem à serosa^{193,194}, e pior do que aqueles ditos precoces^{195,196}.

Diversos trabalhos publicados avaliam os fatores prognósticos e indicações terapêuticas em pacientes com invasão restrita à muscular própria ou subserosa do estômago^{197,198}. Todavia, conforme o AJCC, o estadiamento final não se modifica com a subdivisão em pT2a e pT2b nos pacientes com carcinomas gástricos, pois considera que o pior prognóstico depende do número de linfonodos metastáticos no espécime cirúrgico.

2.5.1 Fatores prognósticos relacionados aos pT2a – Invasão restrita à muscular própria do estômago

Ychiyoshi et al.¹⁹⁹ analisaram o AG com invasão da muscular própria, conforme a aparência macroscópica, e correlacionaram a classificação de *Borrmann*²⁰⁰ com a classificação japonesa para o câncer gástrico precoce. Estudaram 146 pacientes, desses 87 (59,6%) foram estagiados conforme a classificação de *Borrmann* e 59 (40,4%) conforme a japonesa para os tumores precoces. Os tumores que apresentavam aparência macroscópica de câncer avançado localizavam-se na região antral (71,3%), tendiam a lesões expansivas, com maior taxa de invasão vascular e metástases linfonodais. A expressão do P53 foi maior nos tumores com aparência avançada, 44,1% *versus* 25,8% nos precoces, assim como no marcador de proliferação celular MIB-1. Concluíram que os tumores que se apresentam como avançados, estagiados conforme a classificação de *Borrmann*, são diferentes daqueles que se apresentam como precoces, por causas inerentes a sua natureza biológica.

Chi et al.²⁰¹ estudaram 46 casos de AG com invasão da muscular própria. Os tumores localizavam-se no terço inferior do estômago, e a disseminação linfonodal ocorreu em 32,6% dos casos, confinada às estações N1 e N2, conforme a classificação japonesa. Utilizou-se a classificação de *Borrmann* para estadiamento pré-operatório em 63% dos casos, *versus* 37% para a classificação japonesa de câncer precoce. Os tumores estagiados conforme a classificação japonesa eram menores em tamanho e com menores taxas de disseminação linfonodal. Concluíram que frequentemente os doentes intermediários são estagiados pela classificação de *Borrmann*, sendo geralmente tumores maiores e com mais linfonodos metastáticos.

Maehara et al.²⁰² estudaram 117 pacientes com AG invadindo muscular própria e correlacionaram com o aspecto macroscópico do tumor. O aspecto tumoral avançado foi encontrado em 62,4% dos tumores, estagiados conforme a classificação de *Borrmann*. Simulando tumores precoces, segundo a classificação japonesa, foram encontrados 44 (37,6%) casos. A sobrevida em 5 anos foi pior naqueles cuja apresentação macroscópica foi estagiada conforme a classificação de *Borrmann* ($p=0,01$). A análise multivariada mostrou que as cirurgias curativas e metástases nodais foram as variáveis independentes. Concluíram que a cirurgia curativa, com linfadenectomia estendida, é importante nos doentes com tumores que comprometem a muscular própria do estômago.

Park et al.²⁰³ estudaram 155 doentes com AG que invadiam até a muscular própria (MP). Foram divididos em recidivados e não recidivados. A taxa de recidiva foi de 20%. A análise multivariada mostrou que a presença de metástases linfonodais era o fator prognóstico independente. A recidiva hematogênica ocorreu em 37% dos casos, sendo mais frequente no fígado (83,3%). A sobrevida global em 5 anos foi de 80,9%, porém naqueles que recidivaram foi de 12,2%. O período mediano da recidiva foi de 24 meses e 74% dos doentes que recidivaram morreram com menos de três anos. Concluíram que a presença de linfonodos metastáticos é o fator prognóstico independente de sobrevida nos pacientes com adenocarcinomas que invadem a muscular própria. Doentes que não apresentam metástases linfonodais são candidatos à cirurgia laparoscópica.

Figuerola et al.²⁰⁴ analisaram 202 pacientes com AG com invasão da muscular própria. A média de idade foi de 60 anos, com predomínio do sexo feminino (52%), tumores distais (69%) e metástases linfonodais (48%). A sobrevida global estimada em 5 anos foi de 66%, sendo de 78% nos N0, 70% nos N1, 25% nos N2 e 0% nos N3.

Para Boku et al.²⁰⁵, os FP clínicos, patológicos e moleculares devem ser estudados cuidadosamente nos AG com invasão até a muscular própria (MP). Foram avaliados 85 casos de invasão da MP. As variáveis determinantes de mau prognóstico foram: tumores localizados no terço gástrico superior, invasão da muscular própria, presença de linfonodos com

células de câncer em mais da metade do seu interior no exame histopatológico e câncer com DNA aneuploide.

2.5.2 Estudos comparativos entre pT2a e pT2b

Wang et al. estudaram os fatores clínicos e patológicos no câncer gástrico avançado sem invasão da serosa, ou seja, com invasão da camada muscular própria ou subserosa, e compararam doentes jovens, com idade inferior ou igual à 40 anos *versus* os com mais de 60 anos. Não encontraram diferença significativa quanto à sobrevida em 5 anos. Porém, relataram que nos doentes mais velhos, o percentual era maior de tumores menores, com invasão da subserosa e metástases linfonodais, todos sem diferença significativa. Dentre as características histológicas diferentes entre esses tumores, comparando doentes com idade ≤ 40 anos *versus* > 60 anos, foram significativas: o grau de diferenciação celular (47,6% *versus* 11,1%, respectivamente) e a presença de células em anel de sinete (10% *versus* 5,6%, respectivamente). Concluíram que o prognóstico de pacientes jovens sem invasão serosa foi favorável quando realizada cirurgia curativa.

Okuno et al.²⁰⁶ analisaram 347 pacientes com AG estagiados como pT2 submetidos à cirurgia curativa. Foram divididos em 3 grupos: grupo 1, pacientes com menos de 50 anos, 72 casos; grupo 2, de 50 a 70 anos, 202 casos; e grupo 3, com 70 ou mais anos, 73 casos. Observaram que tumores em pacientes mais idosos são mais diferenciados e se

disseminam para o fígado. Concluíram que a idade determina um risco maior de disseminação hepática e doentes idosos devem realizar seguimento mais cuidadoso quanto às recidivas hematogênicas. Sugerem que a extirpação da doença metastática hepática ou infusão de quimioterapia hepática regional pode ser uma opção de resgate para esses doentes.

Park et al. estudaram retrospectivamente 1.229 casos de invasão da muscular própria (pT2a) e subserosa (pT2b) do estômago. Avaliaram fatores demográficos, clínicos e histopatológicos na casuística. A maioria dos pacientes, 51,6%, se encontrava viva e sem evidências de recidiva em seguimento oncológico mediano de 54 meses. A análise univariada mostrou que a idade ($p=0,006$), localização ($p<0,001$) e tamanho do tumor ($p<0,001$), profundidade de invasão ($p<0,001$), estadiamento final ($p<0,001$) e realização de quimioterapia adjuvante ($p<0,001$) eram variáveis prognósticas. Na análise multivariada, as variáveis independentes foram a idade ($p<0,001$), pT ($p<0,001$), pN ($p<0,001$), pE ($p<0,001$) e a realização de quimioterapia adjuvante ($p<0,001$). A sobrevida estimada em 5 anos para os casos pT2a foi de 85,5% *versus* 55,7% no pT2b ($p<0,001$). Observaram que nos casos pN0 ($p<0,001$), pN1 ($p<0,001$), pN2 ($p<0,001$) e pN3 ($p<0,001$) havia diferença significativa na sobrevida quando comparados pT2a *versus* pT2b. Concluíram que independente da avaliação patológica linfonodal, há diferença no prognóstico entre pacientes estagiados como pT2a *versus* pT2b.

O estadiamento linfonodal acurado de paciente com AG foi considerado mais importante que a subclassificação pT2a e pT2b por Sarella et al.²⁰⁷. Avaliando o banco de dados prospectivo do *Memorial Hospital do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, encontraram 423 pacientes estagiados como pT2. A cirurgia foi dita R0 em 362 (86%) casos. Linfadenectomia D2 ou maior foi realizada em 282 (78%) das cirurgias. Observaram diferença significativa entre pT2a e pT2b nas seguintes variáveis: tamanho do tumor ($p<0,001$) e estágio pN. A estimativa de sobrevida em 5 anos nos pacientes pT2 foi de 54,3%, sendo 64,1% nos pT2a e 45,9% nos pT2b ($p=0,005$). A análise univariada mostrou que a localização do tumor ($p=0,01$), diâmetro do tumor ($p=0,04$), pT ($p<0,001$) e pN, ($p<0,001$) foram os fatores prognósticos. Todavia, foram considerados como variáveis independentes, na análise multivariada, apenas a localização do tumor ($p=0,02$) e o estadiamento linfonodal ($p<0,001$). Concluíram que a diferenciação pT2a e pT2b não é um fator prognóstico independente e a subdivisão não está indicada quando há acurácia no estadiamento linfonodal.

Komatsu et al. avaliaram o prognóstico de 210 pacientes pT2, dos quais 73 (34%) casos apresentavam invasão da muscular própria e 137 (66%) da subserosa. Tumores que invadiam a muscular própria apresentavam menores tamanhos, taxas de disseminação linfática e recidiva hematogênica. A análise univariada mostrou que tumores restritos à muscular própria apresentaram menos invasão linfática e linfonodos

metastáticos, determinando um melhor prognóstico. A análise multivariada identificou que doentes com metástases linfonodais N2, pela classificação japonesa ou TNM, tinham pior prognóstico. Concluíram que as classificações japonesa e TNM foram as mais relevantes variáveis capazes de predizer a sobrevida nos pacientes com AG que comprometem a muscular própria. Nesses doentes, o seguimento oncológico deve ser particularmente mais cuidadoso.

Estudando fatores prognósticos em doentes com invasão da muscular e subserosa, Fotia et al.²⁰⁸ verificaram que 29% dos doentes operados por carcinomas gástricos eram pT2. A sobrevida estimada em 5 anos dos doentes pT2 foi de 74%, sendo 74% no pT2a *versus* 67% no pT2b ($p=0,2$ NS). Todavia, demonstravam ser tumores diferentes pela análise univariada conforme o gênero ($p=0,04$), localização do tumor ($p=0,006$), classificação de *Borrmann* ($p=0,02$), positividade de linfonodos metastáticos ($p=0,01$), pN ($p<0,001$) e linfadenectomia ($p=0,001$). A análise multivariada demonstrou que as variáveis independentes foram pN ($p<0,001$), linfadenectomia ($p<0,001$) e invasão venosa ($p<0,03$). Concluíram que em pacientes com cânceres restritos à subserosa, a presença de metástase e invasão venosa são fatores prognósticos significativos e que linfadenectomia D2 deve ser realizada sempre nesses casos.

Segundo Ojima et al.²⁰⁹, pacientes estagiados como pT2N1 para AG devem ser submetidos à quimioterapia adjuvante. Os fatores

prognósticos independentes nesses doentes são: profundidade de invasão tumoral e presença de metástases linfonodais. Nesses doentes, as curvas de sobrevida são afetadas pela presença de quimioterapia adjuvante, apesar da diferença não ser significativa. Concluíram que o prognóstico desses doentes é ruim e tratamento anticâncer deve ser instituído para obter melhor sobrevida.

Isozaki et al. investigaram os fatores prognósticos dos AG avançados sem invasão da serosa (pT2) com objetivo de planejar novas estratégias terapêuticas. Realizaram análise univariada e multivariada dos 304 doentes com invasão da muscular própria ou subserosa. A análise univariada demonstrou que a classificação de *Borrmann*, a profundidade do comprometimento tumoral, as metástases linfonodais e a invasão venosa eram fatores prognósticos. A análise multivariada demonstrou que a classificação de *Borrmann*, metástases linfonodais e invasão venosa eram os fatores independentes. Concluíram que os doentes devem ser submetidos à linfadenectomia extensa e quimioterapia pós-operatória quando os tumores pT2 apresentam metástases linfonodais e a classificação de *Borrmann* apresenta sinais infiltrativos.

2.5.3 Estudos comparativos entre pT2 e pT1

Iriyama et al.²¹⁰ estudaram 393 pacientes com AG restritos à parede gástrica, pT1 e pT2, estagiados em intestinal (223 casos) e difuso

(170 casos), conforme a classificação de Lauren. A sobrevida em 10 anos dos pacientes com tumores intestinais foi menor que no tipo difuso, 72% *versus* 91%, respectivamente ($p < 0,005$); e com metástase linfonodal de 70% *versus* 94% sem metástase linfonodal. Nos doentes com tumores do tipo intestinal, a recidiva mais frequente foi hematogênica e principalmente no fígado. Concluíram que terapia adjuvante é necessária nos doentes com AG do tipo intestinal com invasão da muscular própria pelo risco de recidiva hepática.

Ishigami et al.²¹¹ analisaram 74 pacientes com AG restritos à muscular própria do órgão e compararam com 165 pacientes com invasão da submucosa. Aqueles com invasão da muscular própria (MP) foram subdivididos em: MP1 (30 casos), quando comprometia a primeira camada, de um total de três, da muscular própria; e MP2 (44 casos) quando comprometia as demais camadas da muscular própria. Os MP1 apresentaram mais características histopatológicas de tumores precoces, menor incidência de metástases linfonodais e maior taxa de cirurgia curativa que os doentes MP2. A incidência de metástases linfonodais era semelhante quando comparados aos pacientes com invasão da submucosa. A sobrevida em 5 anos era semelhante entre os doentes que comprometiam a 1ª camada da muscular própria e submucosa; porém significativamente melhor quando comparados com MP2 ($p < 0,05$). Concluíram que há diferença entre MP1 e MP2. Os achados clínicos e patológicos foram semelhantes entre MP1 e tumores que comprometiam a submucosa, determinando que

doentes estagiados como MP1 devem receber tratamento similar aos doentes com invasão da submucosa.

Tachibana et al.²¹² verificaram que o prognóstico dos doentes com AG que invadem a muscular própria ou subserosa e não apresentam linfonodos metastáticos não tem sido uniformemente elucidado. Estudaram 424 paciente subdivididos em pT1N0 e pT2N0. Observaram que em ambos os grupos a sobrevida em 5 anos foi de 100%. Concluíram que os doentes pT1N0 e pT2N0 apresentam excelentes sobrevidas e devem ser considerados como cânceres gástricos precoces.

Abe et al.²¹³ estudaram retrospectivamente a significância de metástases nodais em doentes com AG restritos à parede gástrica. Compararam 321 doentes com e sem metástases linfonodais nos grupos: restrito à submucosa (pT1) e restrito à subserosa (pT2). Dividiram em quatro subgrupos: câncer precoce e ausência de metástases linfonodais (pT1N0, com 214 casos); câncer precoce e metástases nodais (pT1N+, com 13 casos); câncer intermediário e ausência de linfonodos metastáticos (pT2N0, com 49 casos); e câncer intermediário e metástases linfonodais (pT2N+, com 45 casos). A sobrevida em 10 anos nos grupos linfonodos negativos, pT1N0 e pT2N0, foi, em ambos, de 100%. Nos grupos linfonodos positivos (pT1N+ e pT2N+) foi de 72,7% e 62,5%, respectivamente ($p < 0,001$). As variáveis anatomopatológicas que diferiram foram a invasão linfática e venosa, porém o mais importante fator foi a presença de metástases

linfonodais. Concluíram que doentes com câncer precoce que apresentam linfonodos metastáticos apresentam pior prognóstico que aqueles com invasão da muscular própria ou subserosa sem linfonodos metastáticos. Sugeriram reavaliar o conceito de câncer gástrico precoce e contraindicaram a realização de quimioterapia pós-operatória nos doentes pT2 sem linfonodos metastáticos.

Wang et al.²¹⁴ avaliaram 294 casos de AG com infiltração limitada à subserosa. Foram estudados 164 casos de tumores restritos à submucosa (pT1) e 130 casos que comprometiam a muscular própria ou subserosa (pT2). Os pT2 eram significativamente maiores ($p=0,001$), mais frequentemente apresentavam metástases linfonodais ($p<0,001$), invasão linfática ($p<0,001$) e invasão perineural ($p<0,001$). A análise univariada mostrou que o tamanho do tumor ($p=0,03$), a classificação de *Borrmann* ($p=0,01$), a profundidade da invasão na parede ($p<0,000$), o estagio linfonodal, ($p<0,000$), a invasão linfática ($p<0,000$), a invasão vascular ($p<0,000$) e a invasão perineural ($p<0,000$) eram significativos para o prognóstico. A análise multivariada mostrou que o prognóstico era afetado de forma independente pela presença de metástases linfonodais ($p<0,001$) e invasão da parede gástrica ($p=0,03$). Concluíram que a gastrectomia com linfadenectomia D2 permanece como o tratamento de escolha para pacientes com cânceres gástricos intermediários.

2.6 Tumores que comprometem a serosa – pT3

Em artigo de revisão, Ludeman e Shepherd, consideraram que o diagnóstico de invasão da serosa, frequentemente, não é problemático, especialmente nos casos em que há evidente ulceração na serosa. Porém, é dependente de boa avaliação macroscópica. Quanto à microscopia, no estômago, é mais comumente vista a perda da superfície linear do mesotélio, onde o peritônio e o tecido conjuntivo subperitoneal proveem uma notável barreira contra a infiltração tumoral. Geralmente, quando o tumor rompe a barreira ocorre mudança de direção da superfície peritoneal em ângulo agudo e esfoliação celular na cavidade peritoneal. A presença de células tumorais livres no peritônio é usualmente associada a comprometimento da serosa, mas pode ocorrer mesmo sem um demonstrável envolvimento dessa camada.

A acurácia diagnóstica do envolvimento seroso é dependente da qualidade do bloco anatomopatológico retirado para avaliar a serosa, e requer técnica diferenciada de manuseio do espécime cirúrgico, semelhante à utilizada para estudo da margem radial nos tumores retais e do esôfago^{215,216}.

Em 2002, Nakajima publicou o *guideline* japonês para o tratamento do câncer gástrico. Tratava-se da revisão das regras da *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA). Destinava-se a adequação

das regras de estadiamento pré e intraoperatório com o tratamento. Todos os doentes portadores de AG com insinuação do peritônio visceral deveriam ser submetidos à gastrectomia com margens livres e linfadenectomia padrão, ou seja, linfadenectomia D2.

2.6.1 Fatores prognósticos relacionados aos pT3

O valor prognóstico da invasão serosa foi auferido pela primeira versão em inglês da classificação japonesa para o câncer gástrico. Conforme as regras estipuladas, seriam classificados como S0 os tumores confinados à subserosa; caso houvesse suspeita do rompimento, seriam estagiados como S1; nas invasões evidentes, S2; e nas invasões tumorais de estruturas contíguas, S3. Adendo que se seguiu, determinou que invasão do pequeno ou grande omento, pequena e grande curvatura, respectivamente, ou do mesocólon, deveriam ser classificados como S3. Os pacientes classificados como S3 eram estagiados clinicamente como estágio IV.

A segunda versão em inglês da classificação japonesa, vigente nos dias atuais, publicada em 1998, considera a invasão dos omentos como fator prognóstico, com duas variações. Aquela sem perfuração do peritônio visceral e a com perfuração do peritônio visceral, semelhante à classificação TNM. Tumores com invasão da pequena ou grande curvatura, ocasionalmente do ligamento gastro-hepático ou gastrocólico, devem ser

classificados como pT2. Porém, tumores que penetram a serosa, invadem o duodeno, esôfago, pequena curvatura e grande curvatura devem ser classificados como pT3, e não como pT4.

Segundo Bando et al.²¹⁷, a disseminação peritoneal determina o mais frequente sítio de recidiva em pacientes com câncer gástrico. Com o objetivo de identificar fatores prognosticadores de recidiva peritoneal, avaliaram, conforme a intensidade de invasão serosa (S0, S1 e S2), 587 pacientes com câncer gástrico avançado (pT2 e pT3), submetidos à cirurgia curativa (linfadenectomia D2 ou D3), 375 casos, e linfadenectomia paliativa em doentes com resíduo tumoral R1 (19 casos) e R2 (193 casos). Quando os tumores foram estagiados conforme a classificação japonesa, S0, S1 e S2, a sobrevivência em 5 anos foi de, respectivamente, 66%, 48% e 18%. A análise multivariada demonstrou que o tipo macroscópico, a magnitude da invasão da serosa, o padrão infiltrativo e o envolvimento nodal foram as variáveis independentes de recidiva peritoneal. Concluíram que a magnitude da invasão serosa é fácil de ser identificada no peroperatório e prediz recidiva peritoneal com maior facilidade que o estudo citológico do lavado peritoneal.

Boku et al. estudaram a sobrevida de 521 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico curativo, sendo 238 com invasão da serosa e 283 sem invasão da serosa e demonstraram que a sobrevida em 5 anos é de 75,9% nos sem invasão serosa *versus* 47,1% naqueles com invasão serosa.

Quanto maior o comprometimento seroso, conforme a classificação japonesa, maior a taxa de pacientes com linfonodos metastáticos, sendo de 18,4% no S0, 53,8% no S1, 80% em S2 e 91,4% em S3; consequentemente, quanto maior a invasão serosa e nos linfonodos, menor a sobrevida. A presença de invasão serosa determina propensão para disseminação peritoneal, observando-se porcentagem progressivamente maior de casos com células cancerosas livres intraperitoneais. Consideraram como fator determinante de pior prognóstico a invasão da gordura perinodal, fato que se tornou mais frequente a medida que ocorria invasão da parede gástrica. Concluíram que o prognóstico dos pacientes com invasão da serosa por ser pior quando há disseminação peritoneal e invasão da gordura perinodal.

Ichiyoshi et al.²¹⁸ avaliaram retrospectivamente 715 pacientes com AG com objetivo de diferenciar os tumores que não apresentam evidente expressão na serosa, S0 e S1 da classificação japonesa, porém com comprometimento microscópico da serosa. Encontraram 9,7% de casos S0 ou S1 que apresentavam invasão microscópica da serosa. Os fatores clínicos e patológicos que determinaram a dissociação clínica histopatológica foram tumores maiores, localizados no terço superior ou pequena ou grande curvatura gástrica, *Borrmann* tipo III e IV, tumores indiferenciados, padrão infiltrativo, invasão linfática e metástases nodais. Concluíram que se deve realizar cuidadosa inspeção da serosa durante a cirurgia, principalmente em casos de tumores indiferenciados e infiltrativos.

Matsusaska et al.²¹⁹ perceberam que era pequeno o número de pacientes com AG sem expressão tumoral visível clinicamente na serosa porém com invasão no exame anatomopatológico. Estudaram 649 casos de pacientes estagiados clinicamente como S0 e perceberam que a maioria dos pacientes comprometiam a muscular própria, uma minoria a subserosa e outro número menor a serosa. As recidivas ocorreram no fígado ou outros sítios hematogênicos. Quando havia comprometimento da serosa pelo exame microscópico, a via preferencial de disseminação era peritoneal. Concluíram que quando há comprometimento seroso no exame histopatológico, os pacientes apresentam pior prognóstico do que os sem comprometimento da serosa.

A presença de invasão microscópica oculta na serosa do estômago por AG foi estudada por Wei et al.²²⁰. Partindo do pressuposto que técnicas imunohistoquímicas podem aumentar a acurácia do diagnóstico de invasão da serosa em doentes com adenocarcinomas restritos à subserosa pelo método de hematoxilina e eosina (HE), estudaram o anticorpo anticitoqueratina (CK). As proteínas citoqueratinas são marcadoras de células de origem epitelial e já foram estudadas em invasão da muscular própria,²²¹ e pesquisa de micrometástases linfonodais^{222,223,224}. Avaliaram 50 pacientes submetidos à gastrectomia cuja penetração do tumor na parede gástrica comprometia até a subserosa. Oito (16%) pacientes foram diagnosticados com invasão microscópica da serosa, sendo que um apresentava invasão da serosa pelo método HE, não diagnosticada

previamente. Sete pacientes foram diagnosticados como invasão microscópica pelo método CK, porém foram negativos pelo método HE. Não foram observadas diferenças significativas demográficas, histopatológicas e de sobrevida entre os grupos com invasão oculta da serosa contra os sem invasão oculta. Concluíram que a pesquisa de células metastáticas em linfonodos e na superfície da serosa pode ser avaliada simultaneamente pelo método de HE e CK.

Yan-Quiroz et al.²²⁵, estudando as variáveis prognósticas em cânceres gástricos com comprometimento da serosa, em 136 pacientes, demonstraram que a sobrevida desses pacientes é baixa, apenas 30,2% daqueles submetidos a tratamento curativo encontravam-se vivos após 5 anos. Consideraram que o tamanho do tumor, utilizando o limite de corte de 10cm, não determinava diferença na sobrevida do paciente. Por outro lado, presença de massa palpável ($p=0,03$), hemoglobina sérica menor que 10g/dl ($p=0,05$), localização do tumor no terço superior gástrico ($p=0,0001$), estadiamento dos linfonodos ($p=0,03$), metástases à distância ($p=0,03$), realização de linfadenectomia D0-D1 ($p=0,03$) e cirurgia paliativa ($p=,000$) determinavam pior prognóstico. Concluíram que a detecção precoce, ressecção curativa e linfadenectomia D2 ou D3 influenciam na sobrevida e são parâmetros que devem ser considerados na estratificação dos pacientes para posterior tratamento adjuvante.

Sheen-Chen et al.²²⁶ estudaram os fatores prognósticos de 52 pacientes com AG localizados no terço médio. Foram incluídos no estudo os pacientes com tumores localizados primariamente no terço médio gástrico, sem metástases à distância ou disseminação peritoneal e submetidos à gastrectomia com linfadenectomia D2. Na análise multivariada, foram significativos para sobrevida dos pacientes a invasão da serosa e linfática. Concluíram que a invasão da serosa e dos vasos linfáticos são os fatores prognósticos independentes para a sobrevivência dos pacientes com cânceres gástricos localizados no terço médio do estômago.

Ikeguchi et al. estudaram a proliferação de células cancerosas por meio de indicador específico, as regiões nucleares arginofílicas organizadas (AGNORs) nas células tumorais marginais. Foram avaliados cinco sítios na margem peritoneal do tumor, em 65 pacientes com AG operados com intenção curativa que comprometiam a serosa do estômago. A metodologia era contar o número de AGNORs nas células tumorais marginais. A média de AGNORs era de 4,6 por células. Pacientes com mais de 4,6 AGNORs tinham elevada incidência de invasão linfática, tumores maiores e maior invasão na parede gástrica. A sobrevida em 5 anos daqueles com mais de 4,6 AGNORs foi de 22,7% *versus* 55,4% nos com menos que a média ($p=0,02$). Concluíram que escore com AGNORs é um bom indicador em doentes com cânceres gástricos que invadem a serosa.

Cânceres de estômago com invasão da serosa foram estudados conforme seus aspectos volumétricos e morfológicos por Haraguchi et al.. Classificaram os tumores em três tipos, de acordo com a forma: funil, coluna e montanha. A forma funil quando o tumor cresce preferencialmente nas camadas externas a mucosa, com maior área de exposição serosa que comprometimento mucoso. A forma coluna quando invade as camadas da parede gástrica, sem haver predominância de crescimento entre elas. A forma montanha quando a área de crescimento da mucosa é maior que nos demais segmentos da parede gástrica, diminuindo progressivamente. A forma funil apresentou menor incidência de metástases linfonodais e melhor prognóstico. As formas coluna e montanha apresentaram maior taxa de metástases e pior prognóstico, com sobrevida em 5 anos de 17% e 13%, respectivamente. Quando comparado ao aspecto expansivo ou infiltrativo do tumor, os tumores em forma de funil apresentaram melhor prognóstico, sendo que o tipo expansivo apresentou maior incidência de metástases hepáticas e o tipo infiltrativo maior taxa de metástases peritoneais. Concluíram que o estudo dos fatores macroscópicos permite avaliação do comportamento do câncer gástrico avançado.

Os fatores macroscópicos de 467 pacientes com AG avançados foram comparados por Haraguchi et al.. Avaliaram o tamanho do tumor, aspecto macroscópico, profundidade de invasão, padrão de crescimento (expansivo ou infiltrativo) e a forma de penetração do tumor (funil, colunar e montanha). Identificaram que a forma funil apresentava mais frequentemente

invasão da muscular própria e subserosa. A maioria das formas colunares tinha menos de 8cm de extensão na muscular própria e subserosa. A forma montanha comprometia a serosa. Concluíram que a forma funil apresentava melhor prognóstico que as formas coluna e montanha, e a diferença na sobrevida foi significativa quando havia comprometimento da serosa.

Yasuda et al.²²⁷ estudaram o prognóstico da invasão macroscópica da serosa em 257 doentes com AG avançados submetidos a cirurgias curativas. Os tumores foram classificados como S0, quando não apresentaram invasão macroscópica da serosa; S1 quando tinham invasão da serosa; e S2 quando invadiam órgãos adjacentes. Os casos foram comparados conforme a forma de penetração (funil, coluna ou montanha). A análise da forma de penetração mostrou que tumores S1 e S2 eram mais frequentemente da forma coluna ou montanha que os S0. A sobrevida em 5 anos nos doentes S0 foi de 88%, S1 de 65% e S2 de 18% ($p<0,01$). Análise multivariada mostrou que a invasão da serosa é fator prognóstico independente. Concluíram que a penetração da serosa, conforme a forma macroscópica, indica tumores avançados de mau prognóstico, sendo poderosa ferramenta para o planejamento de terapia adjuvante.

2.6.2 Fatores prognósticos nos pT3 conforme a área de comprometimento da serosa

Haraguchi et al. estudaram a extensão do comprometimento seroso em 277 doentes com AG estagiados como pT3. Dividiram os doentes conforme as características infiltrativas ou expansivas e extensão do comprimento seroso dos tumores. A sobrevida em 5 anos nos doentes com tumores expansivos foi 40%, se a expressão tumoral na serosa era menor que 4cm; de 33%, se de 4cm a 6cm; e de 13%, se maior que 6cm. A sobrevida em 5 anos nos doentes com tumores infiltrativos foi 53% se a expressão serosa era menor que 2cm, e menos de 20% quando maior que 2cm. Encontraram valor prognóstico nos tumores com mais de 2cm de comprometimento seroso. Metástases linfonodais e hepáticas não foram afetadas pelo envolvimento seroso, porém, quanto maior a extensão do comprometimento seroso maior a invasão de órgãos adjacentes. Concluíram que conhecer estes fatores facilita o planejamento do tratamento pós-operatório.

Nos AG que comprometem a serosa, a extensão da invasão da subserosa foi examinada por Habu et al.. Dividiram o estudo conforme o maior diâmetro do tumor na subserosa em: Grupo A, menor que 4cm, com 109 casos; e Grupo B, maior ou igual a 5cm, com 105 casos. No Grupo A, a taxa de cirurgia não curativa foi de 26% *versus* 52% no Grupo B ($p < 0,01$). A disseminação peritoneal foi o fator determinante para as recidivas nos

tumores que comprometem a serosa. A taxa de sobrevida em 5 anos no Grupo A foi de 39%, e no Grupo B de 14% ($p<0,001$). Concluíram que a principal forma de recidiva nos pacientes com tumores com comprometimento seroso, cuja extensão na subserosa é maior que 5 centímetros, é a peritoneal.

Conforme Baba et al., a profundidade de invasão do tumor na serosa influencia no prognóstico dos pacientes com AG avançados. Avaliaram 142 pacientes submetidos à cirurgia curativa, dividindo os tumores em tipo expansivo e infiltrativo, conforme a classificação de Ming²²⁸, e compararam o diâmetro tumoral nos pontos de corte 2cm e 4cm. A média de área tumoral expressa na serosa dos tumores expansivos foi de 2,5cm e nos tumores infiltrativos de 4,2cm. Pacientes com tumores infiltrativos, com invasão da serosa, cuja área era menor que 2cm, apresentavam sobrevida em 5 anos de 54,2% *versus* aqueles com mais que 2cm, de 25,8% ($p<0,05$). Aqueles com padrão expansivo com menos de 4cm apresentavam melhor prognóstico do que os com mais de 4cm ($p<0,05$). Concluíram que o padrão de infiltração tumoral, conforme Ming, influencia no prognóstico dos pacientes e que a possibilidade de disseminação peritoneal é maior nos tumores expansivos com mais de 4cm e infiltrativos maiores que 2cm.

Abe et al.²²⁹ estudaram a invasão da serosa como fator prognóstico nos pacientes com AG. Avaliaram, por meio de análise multivariada, os doentes estagiados como pT3 com linfonodos metastáticos

que realizaram quimioterapia adjuvante com Mitomicina-C e 5-Fluoracil. A sobrevida global dos pacientes cujos tumores infiltram a serosa foi de 47,6%. Se o comprometimento da serosa era menor que 3cm, a sobrevida em 5 anos foi de 59,5%; e se maior que 3cm, foi de 11,5%. O número de linfonodos metastáticos e o tipo de cirurgia realizada não afetaram a sobrevida, porém, o comprometimento seroso foi a variável prognóstica independente. Concluíram que quando o tumor compromete a serosa e apresenta linfonodos positivos, o diâmetro do comprometimento seroso é o mais importante fator capaz de predizer o prognóstico do paciente.

Kaibara et al. estudaram em 309 pacientes com invasão grosseira da serosa a relação entre área de superfície de invasão serosa e o prognóstico de pacientes com carcinomas gástricos. Utilizaram os estudos citológicos de lavados peritoneais em fundo de saco de Douglas para pesquisar células metastáticas no peritônio. Encontraram 135 (44%) pacientes com células metastáticas livres nessa região, sendo que quando a área tumoral de invasão serosa era menor que 10cm², somente 22% dos casos apresentavam células metastáticas livres *versus* 72% quando a invasão era maior que 20cm². A sobrevida em 5 anos do grupo com menos de 10cm² de invasão serosa foi de 31%, *versus* 5% quando a área era maior que 20cm². Concluíram que não apenas a presença de invasão serosa e a extensão espacial dessa invasão determinam o prognóstico dos pacientes com carcinomas gástricos.

Para Iitsuka et al.²³⁰, a área de exposição do tumor na serosa é diretamente proporcional ao número de pacientes com células metastáticas livres no peritônio. Quando o tumor tinha menos que 20cm² de exposição serosa, a positividade da citologia era de 20%; entre 20cm² e 30cm² era de 59%; e quando maior que 30cm² era de 76%. Até 20cm² a incidência de metástases hematogênicas foi frequente, porém com mais de 20cm² o predomínio foi de metástases peritoneais. Concluíram que quanto menor a área de exposição do tumor na serosa melhor o prognóstico do paciente.

Liu avaliou 100 pacientes com AG e encontrou 32 casos que apresentavam células de câncer livres na cavidade peritoneal, utilizando como método de pesquisa a citologia do lavado peritoneal. Estudando a área tumoral exposta na serosa do estômago, percebeu que se maior que 20cm², a taxa de citologia positiva era de 56%, e se menor que 20cm² de 2,5%. Outros fatores associados à presença de células peritoneais metastáticas foram a invasão clínica da serosa, S2 e S3; classificação de *Borrmann* III e IV; e tumores indiferenciados. Concluiu que tratamentos diferentes devem ser utilizados para pacientes com comprometimento seroso.

Ikeguchi et al. estudaram a relação entre invasão serosa e disseminação peritoneal de células cancerosas no fundo de saco de Douglas. Avaliaram 362 pacientes com AG avançado (pT3 e pT4). Encontraram 119 (32,9%) casos de disseminação peritoneal, sendo que quando a área de invasão serosa era menor que 10cm² apenas 17,3% dos

casos apresentavam células metastáticas livres. Porém quando a área era maior que 20cm², 68,5% apresentavam células metastáticas livres. Quando realizada cirurgia curativa em pacientes com células metastáticas peritoneais, a taxa de sobrevivência em 5 anos foi de 15,4%, *versus* 49,3% (p=0,01) naqueles sem células livres no peritônio. Concluíram que quando não realizado diagnóstico citológico durante a cirurgia, pacientes com invasão serosa maior que 20cm² podem apresentar células cancerosas livres no peritônio em elevado percentual de casos. Afirmaram que esses pacientes podem ser tratados com quimioterapia adjuvante, após a cirurgia, para prevenir a recidiva peritoneal e consequentemente prolongar a sobrevida.

Koga et al.²³¹ estudaram a citologia oncológica de pacientes submetidos à gastrectomia com intenção curativa. Demonstraram que quando a área de exposição tumoral na serosa excedia de 15cm² a 20cm² quase todos os doentes apresentavam citologia oncológica positiva no lavado peritoneal. A sobrevida em 5 anos naqueles com invasão serosa e citologia positiva foi de 13%; com invasão serosa porém citologia negativa foi de 40%; e se ausência de invasão serosa e citologia negativa de 85%. As metástases peritoneais foram o padrão de recidiva mais encontrado. Concluíram que em casos com invasão serosa, a hipertermoquimioterapia deve ser considerada.

Ribeiro et al.²³² estudaram 49 pacientes com carcinomas gástricos pelo método videolaparoscópico. O objetivo era estagiar os doentes e detectar células cancerosas livres no peritônio por meio do lavado peritoneal ou coleta de ascite. Encontraram 16,3% de doentes sem benefício laparotômico por doença peritoneal ou hepática. Nos doentes sem disseminação peritoneal microscópica, encontraram 29% dos casos com citologia positiva. A citotologia foi positiva quando o tumor comprometia mais que 3cm² da serosa ou invadia órgãos/estruturas adjacentes. Concluíram que a avaliação citológica adiciona sensibilidade ao método laparoscópico em pacientes com cânceres avançados e pode alterar a terapêutica empregada.

2.6.3 Invasão da serosa e tecidos perigástricos

A descrição da invasão da gordura adjacente foi proposta por Kim et al.. Analisaram 3.926 casos de AG, no período de 1981 a 1991. Verificaram que os doentes com invasão do tecido gorduroso perigástrico apresentam prognóstico semelhante aos com invasão da serosa, 37% de sobrevida em 5 anos *versus* 32%, respectivamente. Porém não diferenciaram se os doentes com invasão da gordura apresentavam comprometimento da serosa (pT3) ou da subserosa (pT2). Concluíram que a invasão da parede gástrica e linfonodos metastáticos são as variáveis mais importantes no prognóstico de doentes com AG.

Baba et al.²³³ e Okajima et al. avaliaram a invasão de tecidos adjacentes ao estômago. Baba et al. estudaram a extensão do comprometimento da serosa e observaram que a invasão de tecidos vizinhos pode ocorrer conjuntamente a invasão da serosa, porém não estudaram esse fator como variável prognóstica. Okajima et al. estudaram a aderência e infiltração do tecido conectivo na região pancreática e propuseram uma classificação em que pT4-1 seria a aderência do tumor ao tecido conectivo na região pancreática e o pT4-2 quando houvesse invasão pancreática. Concluíram que quanto maior a invasão, pior o prognóstico do doente.

Maehara et al.²³⁴ estudaram as células em anel de sinete em 1.500 pacientes com AG. Encontraram 221 casos de doentes com tumores que se expunham na serosa e invadiam tecidos vizinhos ao estômago. Porém não avaliaram o prognóstico nesses doentes.

2.6.4 Estudos comparativos entre pT3, pT2 e T1

Harrison et al.¹⁹³ estudaram os AG com invasão limitada à muscular própria do órgão. Compararam os casos com e sem metástases linfonodais. Avaliaram 272 doentes com AG submetidos à cirurgia, sendo 42 (15%) restritos à muscular própria. A sobrevida em 5 anos dos casos com invasão da muscular foi de 29% *versus* 7% nos casos com invasão serosa ($p < 0,001$). Os fatores prognósticos identificados foram ausência de linfonodos metastáticos, tipo intestinal da classificação de Lauren, tipo

expansivo da classificação de Ming e os tipos I e II da classificação de *Borrmann*. Na análise multivariada foram reputados como independentes a invasão da muscular própria e ausência de linfonodos metastáticos. Concluíram que o tumor restrito à muscular própria do estômago apresenta importante incidência nos Estados Unidos da América e não deve ser considerado como avançado. Deve-se reconhecer a invasão do tumor na parede gástrica e a presença de linfonodos metastáticos como variáveis prognósticas independentes para a sobrevida de pacientes com AG.

Apesar do AG que invade a muscular própria (MP) ser considerado câncer avançado, Otsuji et al. compararam as características clínicas, patológicas e sobrevida entre os tumores restritos à mucosa ou submucosa (MS), os MP e àqueles que comprometem a subserosa ou serosa (SS). Tumores que comprometem a MP são maiores, apresentam mais metástases linfonodais e hematogênicas quando comparados aos tumores restritos à MS. Porém, quando comparados aos tumores que comprometem a SS são menores e apresentam menos metástases linfonodais ou peritoneais. A sobrevida dos doentes com invasão da MP foi intermediária quando comparada à sobrevida dos MS e SS. As causas de morte foram semelhantes aquelas dos pacientes com tumores que penetravam a MS. Concluíram que os tumores que comprometem a muscular própria são intermediários entre os adenocarcinomas precoces e avançados.

Nakamura et al. estudaram carcinomas gástricos confinados à muscular própria. Em 1.120 pacientes consecutivos operados por AG, 94 (8,3%) apresentavam tumores com invasão da muscular própria. Compararam o prognóstico desses pacientes com aqueles com cânceres precoces e com invasão da serosa. Ao compararem as características clínicas, cirúrgicas e patológicas dos tumores com invasão da muscular própria com tumores precoces, observaram diferença significativa quanto a sintomatologia ($p<0,01$), a duração dos sintomas ($p<0,01$), a taxa de cura ($p<0,01$), o tamanho do tumor ($p<0,01$) e a taxa de linfonodos positivos ($p<0,01$). Ao compararem tumores com invasão da muscular própria com invasão da serosa, encontraram diferença significativa na sintomatologia ($p<0,01$), tipo de cirurgia realizada ($p<0,01$), taxa de curabilidade ($p<0,01$), tamanho do tumor ($p<0,01$), tipo histológico ($p<0,01$), taxa de linfonodos positivos ($p<0,01$) e estimativa de sobrevida em 5 anos. A estimativa de sobrevida em 5 anos para os tumores precoces foi de 93%, para os tumores intermediários de 85% e se comprometia a serosa de 57%. Concluíram que tumores que comprometem muscular própria do estômago devem ser considerados como intermediários e tratados com linfadenectomia D2.

Yokota et al.²³⁵ avaliaram 84 pacientes com AG que invadiam a muscular própria (MP). Compararam os casos com 267 (MS) com invasão restrita à mucosa ou submucosa e 333 casos que invadiam a subserosa ou serosa (SS). As diferenças estatísticas encontradas foram: tamanho do tumor, o padrão infiltrativo de crescimento tumoral, a relação câncer/estroma

e a técnica cirúrgica entre os grupos. Os tumores MP eram maiores que os tumores precoces e menores que os tumores com invasão da subserosa ou serosa ($p < 0,001$). Os tumores MP tinham mais frequentemente metástases linfonodais (50%) que os tumores MS (10%) e menos que SS (84%), $p < 0,001$. Histologicamente, os tumores MP eram mais infiltrativos que os MS, porém com incidência semelhante de invasão vascular. A análise univariada mostrou o envolvimento linfonodal e a invasão linfática como variáveis prognósticas. A análise multivariada mostrou a invasão linfática e o tamanho do tumor como fatores independentes.

Oyama et al.²³⁶ estudaram os fatores prognósticos dos pacientes sem metástases à distância. Analisaram 10.485 doentes com AG tratados com cirurgia no Hospital do Instituto de Câncer do Japão, no período de 1946 a 1990. Encontraram melhora dramática na sobrevida em 5 anos dos pacientes com adenocarcinoma restrito à muscular própria do estômago, de 70% para 90% após a padronização da linfadenectomia. Pacientes com invasão serosa não apresentaram boa sobrevida, apesar do ganho de 20% para 40%, em 5 anos. Concluíram que para melhorar a sobrevida dos doentes com serosa positiva para câncer gástrico, um novo e efetivo tratamento profilático para a recidiva peritoneal é necessário.

Roukos et al.²³⁷ estudaram prospectivamente a invasão da serosa e a presença de linfonodos metastáticos no paciente com câncer gástrico como forma de prever a recidiva e sobrevida em pacientes submetidos à

linfadenectomia D2. Foram avaliados 210 casos, porém apenas 124 (59%) foram sujeitos à gastrectomia com linfadenectomia D2. A análise multivariada demonstrou que a recidiva peritoneal ocorre na presença de infiltração serosa. Na ausência do comprometimento seroso ocorrerá recidiva hematogênica. Quando os linfonodos estão comprometidos, aumenta dramaticamente todas as formas de recidiva. Concluíram que a presença de infiltração da serosa ou metástases nodais prediz com acurácia o específico sítio de risco para recidiva e que há necessidade de novas estratégias terapêuticas para controle da doença.

Ichikura et al.²³⁸ desenvolveram um novo método para determinar o risco de recidiva, chamado *Hayashi's Quantification Analysis II*. Para validar o método, estudaram 318 pacientes com AG submetidos à cirurgia curativa, com objetivo de encontrar fatores prognósticos de recidiva do câncer, divididos em dois grupos: risco de invasão serosa (p+), com 168 (52%) pacientes; sem risco de invasão serosa (p-), com 150 (48%) pacientes. Analisaram fatores clínicos e patológicos. No primeiro grupo (p+), a análise multivariada encontrou os seguintes fatores prognósticos: comprometimento linfonodal, classificação de *Borrmann*, envolvimento seroso e comprometimento do tecido conectivo intersticial. No segundo grupo (p-) foram significativos: comprometimento linfonodal, envolvimento seroso e invasão venosa. Concluíram que o método *Hayashi's Quantification Analysis II* é útil para identificar os pacientes de alto risco de recidiva e que podem receber quimioterapia após cirurgia curativa.

Takeda et al.²³⁹ avaliaram 938 casos de AG submetidos a tratamento cirúrgico. Foram divididos em comprometimento subseroso, com 104 (11,1%) casos; e seroso, com 834 (88,9%) casos. Observaram que os tumores estagiados como *Borrmann* II apresentavam correlação com invasão subserosa e graus diferenciados; e o *Borrmann* III com invasão serosa e graus indiferenciados. Tumores que invadiam a muscular ou subserosa apresentavam taxas de metástases linfonodais semelhantes, de 49,1% e 50%, respectivamente. Já quando comprometiam a serosa, apresentavam taxas de metástase linfonodais de 79,9% ($p<0,01$). As taxas de sobrevida em 5 anos foram de 82,3% nos pacientes que apresentavam tumores que comprometiam a muscular; 75% quando comprometiam a subserosa; e 34,7% quando comprometiam a serosa. Concluíram que os fatores prognósticos dependiam do tamanho do tumor, do grau de diferenciação celular e do comprometimento do peritônio do estômago.

2.6.5 Fatores terapêuticos nos pT3

Isozaki et al.²⁴⁰ estudaram a efetividade da linfadenectomia nos doentes com cânceres gástricos. Avaliaram 761 doentes submetidos à cirurgia curativa para o câncer gástrico, de acordo com o comprometimento da serosa e o número de linfonodos metastáticos presentes no espécime cirúrgico. A sobrevida estimada em 5 anos foi de 85,8% quando não havia metástases linfonodais; de 60,2% quando havia de uma a quatro metástases; de 35,6% quando de 5 a 10 metástases; e 12,3% quando mais

de 11 metástases linfonodais. Se não havia comprometimento tumoral na serosa e havia de uma a quatro metástases, o prognóstico em 5 anos era de 70%; e 44% se 5 ou mais linfonodos apresentavam câncer. Se havia invasão da serosa e encontrava-se de uma a quatro metástases linfonodais, a sobrevida em 5 anos era de 38,5%; e se 5 ou mais linfonodos de 5%. Concluíram que no câncer gástrico, a linfadenectomia é mais efetiva quando o tumor não invade a serosa e quando somente poucos linfonodos estão comprometidos, embora não significando que seja ineficaz em casos com comprometimento seroso e muitos linfonodos no espécime cirúrgico.

Wu et al.²⁴¹ estudaram 332 pacientes com AG com exposição da serosa (S2), ou invasão de órgãos adjacentes (S3), conforme a classificação japonesa. A gastrectomia simples (GS) foi realizada em 144 (43%) casos e a gastrectomia radical (GR) com linfadenectomia D2 em 188 (57%) casos. Nos casos submetidos à GR a mortalidade foi de 3,2% e na GS de 2,7%. A média de linfonodos foi maior na GR. Os casos submetidos à GR e S2 apresentaram sobrevida em 5 anos foi de 42,4% e naqueles S3 de 28,2%. Concluíram que pacientes com tumores que apresentam exposição da serosa devem ser submetidos à cirurgia radical, nos casos que não apresentam fatores que impossibilitam a cura. Tratamentos adjuvantes devem ser realizados quando tumores comprometem estruturas adjacentes.

Baba et al.²⁴² procuraram indentificar os fatores prognósticos dos pacientes com AG que comprometiam a serosa. A análise univariada

encontrou como fatores prognósticos a idade, o tamanho do tumor, a classificação de *Borrmann*, a profundidade de invasão serosa (conforme a classificação japonesa), a invasão linfática, o volume tumoral, o estágio e a presença de metástases linfonodais. A análise multivariada identificou o estágio da doença, metástases linfonodais e a profundidade de invasão na serosa como as variáveis prognósticas independentes. Concluíram que nos pacientes de mau prognóstico submetidos à cirurgia curativa, quimioterapia pós-operatória deve ser realizada.

Nos pacientes com comprometimento da serosa, Kaibara et al.²⁴³ propuseram modificação no tratamento do câncer gástrico. Observaram melhor sobrevida, apesar de não significativa estatisticamente, quando realizaram linfadenectomia estendida e hipertermoquimioterapia nos doentes com AG que invadem a serosa.

A bursectomia é considerada um componente essencial para a cirurgia radical, conforme Yamamura et al.⁴⁰, quando há comprometimento tumoral da serosa, para que haja intenção curativa da cirurgia. Nesses casos há indicação de ressecção do folheto anterior do mesocólon e da cápsula pancreática (bursectomia) associada à linfadenectomia D2.

Yoshikawa et al. estudaram a influência da bursectomia na sobrevida de pacientes com invasão da serosa. Foram avaliados 134 pacientes que preenchiam os critérios de invasão da serosa, ausência de

metástases peritoneais, hepáticas ou outros órgãos à distância, lavado peritoneal negativo, linfadenectomia D2 e completa bursectomia. Foram divididos em dois grupos: grupo I, aqueles que comprometiam apenas a parede gástrica posterior e grupo II quando comprometia outras regiões gástricas. Não encontraram diferença na sobrevida entre os dois grupos. Na análise multivariada apenas a característica macroscópica do tumor e as metástases linfonodais foram variáveis independentes. Concluíram que a bursectomia não inibe a disseminação de células tumorais para o espaço retrogástrico e que pode não haver benefícios com esse procedimento em pacientes com câncers gástricos.

2.7 Tumores que invadem órgãos adjacentes – pT4

Segundo Ishihara et al.²⁴⁴, a realização de operações em pacientes com tumores gástricos que invadem tecidos adjacentes está diminuindo, porque houve melhora no estadiamento pré-operatório e cerca de 50% desses casos já apresentam metástases à distância para fígado ou peritônio.²⁴⁵ A realização de cirurgia combinada, gastrectomia associada à remoção de órgãos comprometidos, é o melhor tratamento visando ganho de sobrevida, mesmo com taxas de complicações operatórias duas vezes maiores, quando comparada aos doentes irresssecáveis. Portanto, a cirurgia radical combinada, para pacientes com ou sem metástases à distância, deve ser realizada com finalidade paliativa, para melhor qualidade de vida do doente.

Nos 1.211 doentes submetidos à cirurgia para o câncer gástrico, 16% apresentaram comprometimento tumoral em órgãos ou estruturas vizinhas ao estômago, segundo Habu et al.. Dividiram os 196 casos de T4 em dois grupos: gastrectomizados, com 130 (66%) casos; e cirurgias paliativas com 66 (34%) casos. No grupo gastrectomizado, 91 (70%) casos, realizaram cirurgias combinadas a outros órgãos. A mortalidade do grupo gastrectomizado foi de 0% e nas cirurgias paliativas de 6%. A sobrevida mediana no grupo gastrectomizado foi de 18 meses contra quatro meses nas cirurgias paliativas. No grupo com cirurgias combinadas, a sobrevida foi de 20 meses e sem cirurgias combinadas de 12 meses; nas cirurgias curativas de 27 meses e não curativas, 13 meses. Não houve benefício na sobrevida dos pacientes com metástases peritoneais. Concluíram que nos casos com doença peritoneal extensa, metástases hepáticas e linfonodos metastáticos à distância, a gastrectomia não apresentou benefícios no prognóstico dos pacientes.

2.7.1 Fatores prognósticos relacionados aos pT4

Existe significativa relação entre localização e severidade da invasão tumoral sobre a ressecabilidade do tumor, conforme Nazli et al.. Avaliaram 74 doentes e encontraram 45 (60,8%) casos irressecáveis. Compararam dois grupos, os ressecáveis com os irressecáveis e encontraram maior taxa de transfusão, morbidade e mortalidade no grupo ressecável, porém com maior sobrevida, 10,4 meses *versus* 3,5 meses,

respectivamente. Concluíram que a cirurgia paliativa pode ser realizada em pacientes de mau prognóstico.

A gastrectomia paliativa pode ser favorável em pacientes com cânceres gástricos avançados com invasão da serosa, metástases peritoneais, hepáticas e linfonodais, e em tumores indiferenciados, segundo Hanazaki et al.²⁴⁶.

Zhang et al.²⁴⁷ estudaram 280 doentes com AG com penetração em órgãos vizinhos. Foram divididos em três grupos: grupo A, cirurgia combinada curativa, em 93 (33%) casos; grupo B, cirurgia gástrica não combinada, sem remoção completa do órgão comprometido, em 55 (19%) casos; e grupo C, gastrectomia simples, em 132 (48%) casos. A sobrevida em 5 anos foi de 32% no grupo A, 7,7% no grupo B e 4,4% no grupo C ($p < 0,05$). Concluíram que pacientes com metástases hepáticas, peritoneais ou linfonodais à distância devem ser submetidos à gastrectomia paliativa para controle da sintomatologia e a qualidade de vida do doente.

Carboni et al., em avaliação retrospectiva de 25 anos, estudaram os AG localmente avançados com invasão de órgãos adjacentes. Observaram que os pacientes, em sua maioria (61,5%), não realizaram cirurgia curativa. Em 80% dos casos, a invasão macroscópica foi confirmada na análise histopatológica final. Cirurgia sem resíduo tumoral (R0) apresentou melhor sobrevida atuarial que com resíduo positivo, 30,6%

versus 0%, respectivamente. A cirurgia curativa foi o fator prognóstico independente. Concluíram que cirurgia curativa é mandatária para que se obtenha ganho de sobrevida em pacientes com AG com invasão de órgãos adjacentes.

Kishimoto e Koga²⁴⁸ avaliaram 154 pacientes com AG com invasão de órgãos adjacentes. Verificaram que a sobrevida não sofria modificação nos casos de invasão esplênica ou colônica. Nos doentes com invasão do fígado e pâncreas, a cirurgia propiciou ganho de sobrevida quando os doentes eram operados em combinação com os órgãos acometidos.

O tratamento cirúrgico dos doentes com AG com invasão direta do pâncreas não se encontra definido, segundo Maehara et al.²⁴⁹. Analisaram 282 casos de invasão de órgãos adjacentes, T4, divididos em dois grupos: 150 (53%) casos com invasão do pâncreas e 132 (47%) com invasão de outros órgãos. Os casos com invasão do pâncreas apresentavam com maior frequência metástases linfonodais, comprometimento vascular e invasão concomitante do fígado. O prognóstico dos pacientes foi melhor quando ocorria invasão pancreática e tratamento com intenção curativa. Concluíram que a invasão pancreática por células de AG é a via mais comum de disseminação direta desses tumores e o tratamento desses doentes deve ser determinado apropriadamente durante o ato operatório.

Korenaga et al.²⁵⁰ descreveram os resultados de 281 doentes com cânceres gástricos que comprometiam órgãos adjacentes. Em 92 (32%) casos, os critérios de incurabilidade como metástases peritoneais, hepáticas e linfonodos à distância, não estavam presentes e os doentes foram operados com intenção curativa, ou seja, gastrectomia mais remoção completa do órgão invadido. A sobrevida global em 5 anos de 36,7%. A sobrevida em 5 anos nos doentes gastrectomizados que realizaram ressecção incompleta da invasão tumoral no órgão adjacente foi de 17,4% ($p<0,05$). Nos doentes submetidos a cirurgias completas e incompletas, quando apresentavam outros fatores de mau prognóstico, a sobrevida em 5 anos foi de 5,4% e 2,8%, respectivamente. A principal variável de mau prognóstico foi a invasão de mais de um órgão. Nos doentes com invasão pancreática, a probabilidade de sobrevida em 5 anos foi melhor quando submetidos à cirurgia curativa. Recomendaram a completa excisão do órgão comprometido na ausência de fatores de incurabilidade.

Papachristou e Shiu²⁵¹ estudaram 72 doentes com AG com invasão de órgãos adjacentes submetidos à cirurgia combinada, gastrectomia mais excisão do órgão comprometido, com intenção curativa, no período de 1949 a 1971. A sobrevida em 5 anos foi de 7% e a mortalidade operatória de 37,5%. Nos doentes com invasão focal do órgão adjacente e poucas metástases, a mortalidade operatória foi de 25% e a sobrevida em 5 anos de 31%. A maioria das mortes operatórias era possível de prevenção nos dias atuais. Concluíram que na ausência de metástases à

distância, em casos selecionados, a cirurgia agressiva pode promover razoáveis chances de cura e palição.

O prognóstico dos pacientes com invasão de órgãos adjacentes (T4) portadores de AG é muito ruim, de acordo com Kim et al.. Realizaram um estudo retrospectivo com 288 pacientes estagiados como T4, divididos em dois grupos: cirurgia curativa (CC) com 95 (32%) casos; e cirurgia não curativa (CNC) com 193 (68%) casos. A sobrevida global nos submetidos à cirurgia curativa foi de 11,6% e nos submetidos à cirurgia não curativa de 2,5%. A análise multivariada mostrou que o comprometimento linfonodal e a cirurgia curativa foram os fatores prognósticos independentes. Concluíram que embora a cirurgia curativa não seja sempre possível em pacientes T4, é recomendada nos doentes com cânceres gástricos localmente avançados.

Saito et al.²⁵² estudaram 3 grupos de pacientes com cânceres gástricos avançados: com invasão de órgãos adjacentes submetidos à cirurgia curativa, grupo A; gastrectomia sem cirurgia curativa, grupo B; e cirurgia paliativa, grupo C; todos caracterizados como T4. Foram analisados 156 casos. Os resultados mostraram que nos doentes com metástases peritoneais e hepáticas o prognóstico foi semelhante nos três grupos. Nos doentes do grupo A, sem metástases peritoneais e hepáticas a sobrevida foi significativamente melhor que nos grupos B e C. Nos doentes do grupo A, a sobrevida em 5 anos foi de 100% se não havia metástases linfonodais; de 56% se havia metástases linfonodais; 57% se o tumor era infiltrativo e não

havia metástases linfonodais; e 13% se o tumor era infiltrativo e apresentava metástases linfonodais. Concluíram que a cirurgia curativa deve ser realizada em doentes com tumores localizados ou infiltrativos sem metástases linfonodais.

2.7.2 Fatores terapêuticos relacionados aos pT4

Existem controvérsias quanto à melhor terapêutica para pacientes com AG estagiados como T4, segundo Kusinaki et al.²⁵³. Analisaram 117 doentes T4 e encontraram 38 (32,4%) de casos de cirurgia curativa, sendo que nesses, o pâncreas foi o órgão mais operado. A sobrevida global foi 16%, com mediana de 11 meses. A sobrevida em 5 anos nos submetidos à cirurgia curativa foi de 32% *versus* 9,5% nos submetidos à cirurgia não curativa ($p < 0,0001$), com mediana de 20 meses e oito meses, respectivamente. A cirurgia curativa foi o fator independente, quando estudados todos os casos. Naqueles submetidos à cirurgia curativa, os fatores independentes foram tumores menores que 100mm e menos que 6 linfonodos metastáticos na peça operatória. A morbidade e mortalidade operatória foram aceitáveis. Concluíram que a cirurgia combinada, extirpação de órgãos comprometidos mais linfadenectomia ampliada, pode ser realizada em tumores pequenos e com poucos linfonodos metastáticos. Cirurgia não curativa deve ser evitada em doentes T4.

Os benefícios da cirurgia estendida a órgãos adjacentes no câncer gástrico localmente avançado permanecem questionáveis, segundo Kobayashi et al.. O objetivo do estudo foi identificar os critérios de melhor sobrevida nos pacientes submetidos à cirurgia combinada entre o estômago e órgãos adjacentes, em portadores de AG com invasão macroscópica de estruturas vizinhas. Foram operados 1.638 casos, sendo que 82 (5%) apresentaram como T4. Cirurgia curativa foi realizada em 50 (60%) doentes T4. Não houve diferença significativa entre os pT3 e pT4. Na análise multivariada a taxa de linfonodos metastáticos e a disseminação peritoneal foram os fatores prognósticos independentes. Concluíram que doentes com AG com invasão de órgãos adjacentes, mesmo com linfonodos metastáticos, podem se beneficiar de cirurgia com intenção curativa.

Cirurgias agressivas, em monobloco, para carcinomas gástricos com invasão de órgãos contíguos, são de alto risco para morbidade e mortalidade operatória, e estão frequentemente associadas a critérios de incurabilidade, segundo Kodama et al.. Os autores estudaram retrospectivamente 77 pacientes T4 divididos em dois grupos: 41 (53%) submetidos à cirurgia combinada em monobloco; 36 (47%) submetidos a cirurgias paliativas, ou seja, gastrectomia com secção do tumor, manutenção do órgão invadido ou persistência da doença oncológica. A sobrevida em 5 anos nos doentes submetidos à cirurgia combinada foi de 23% contra 0% nas cirurgias paliativas ($p<0,05$). Quando extraído apenas 1 órgão, a sobrevida em 5 anos foi de 29%, e se múltiplos órgãos 0% ($p<0,05$). Outros

fatores de mau prognóstico foram *Borrmann* IV e carcinomatose. Concluíram que a melhor indicação para cirurgia curativa, nos tumores T4, são os casos com invasão de um único órgão, metástases linfonodais restritas aos níveis 1 e 2 da classificação japonesa, *Borrmann* diferente de IV e ausência de carcinomatose difusa.

Li et al. observaram que 26,5% dos casos hospitalizados apresentavam invasão de órgãos adjacentes, em diferentes graus de penetração. Estudaram 44 casos submetidos à cirurgia com extirpação de múltiplos órgãos, sendo que 10 casos foram cirurgias paliativas e 34 cirurgias curativas. A sobrevida mediana foi de 19 meses nos submetidos à cirurgia curativa e 11,6 meses na cirurgia paliativa, sem que houvesse sérias complicações ou mortes nesses pacientes. Concluíram que a cirurgia combinada com remoção dos órgãos comprometidos é praticável e pode ter o melhor tratamento efetivo. Assim, a cirurgia radical combinada deve ser considerada a prioridade no tratamento desses doentes.

O prognóstico de alguns pacientes com invasão de órgãos adjacentes pode melhorar quando submetidos à cirurgia que inclua a completa remoção dos órgãos comprometidos, de acordo com Otsuji et al.²⁵⁴. Analisaram retrospectivamente 55 casos de AG cujo tumor invadia órgãos adjacentes. Os resultados mostraram que a sobrevida daqueles submetidos à cirurgia curativa era maior que os que realizavam cirurgia incompleta ou gastrectomia isoladamente. Não houve diferença na

mortalidade entre os grupos. A variável independente foi a cirurgia combinada entre gastrectomia e extirpação do órgão invadido. Concluíram que há prolongamento da sobrevida com a cirurgia curativa, que deve incluir o órgão comprometido.

A invasão macroscópica de órgãos adjacentes determina um mau prognóstico para os doentes portadores de AG avançados, mesmo quando tratados com cirurgia radical, segundo Isozaki et al.²⁵⁵. Estudaram 86 doentes consecutivos submetidos a cirurgias gástricas radicais, com intenções curativas, combinadas com extirpação de órgãos vizinhos ao estômago que se apresentavam comprometidos macroscopicamente durante o ato operatório. Os órgãos com lesão tumoral foram o pâncreas em 43 casos, mesocólon em 29, fígado em sete, cólon transversal em cinco, adrenal em três, baço em um, diafragma em um, e outros órgãos em cinco casos. Sobrevida global em 5 anos foi de 35%. A análise multivariada mostrou que localização do tumor, metástases linfonodais, comprometimento microscópico da doença e extensão da linfadenectomia foram os fatores independentes de sobrevida. Concluíram que nos pacientes com invasão macroscópica de órgãos adjacentes, com tumores localizados nos terços médios e inferiores gástricos, a linfadenectomia estendida deve ser realizada para aumentar a sobrevida.

O tratamento cirúrgico do AG com invasão de órgão adjacente permanece controverso para Yong et al.. Estudaram 980 casos de câncer de

estômago, com 784 (80%) gastrectomias e 20 (2,5%) tumores pT4. A mortalidade operatória foi de 15% e a sobrevida mediana de 17 meses. Concluíram que a mortalidade é aceitável e a sobrevida é baixa, devendo a cirurgia estendida a órgãos adjacentes ser realizada em casos selecionados.

Segundo Shchepotin et al., alguns médicos consideram a invasão de órgãos adjacentes ao estômago como irresssecáveis e sinal de doença incurável. Estudaram retrospectivamente 353 pacientes com AG estagiados como T4 submetidos à cirurgia combinada, gastrectomia mais remoção dos órgãos comprometidos. Gastrectomia subtotal foi realizada em 237 (67,1%) casos e total em 116 (32,9%). O órgão mais frequentemente retirado foi o cólon transversal, 159 (45%) casos; seguido do pâncreas distal e baço, em 150 (42,5%) casos; o lobo esquerdo do fígado, 101 (28,5%) casos; e cabeça do pâncreas, 37 (10,5%) casos. A taxa de complicação nesses doentes foi de 31,2% e a mortalidade operatória de 13,6%. A sobrevida global foi de 25%, sendo de 37% nos doentes com linfonodos negativos e 15% quando linfonodos positivos. Concluíram que 20% dos doentes estagiados como T4 se beneficiaram com cirurgia agressiva em monobloco e não devem ser considerados irresssecáveis.

A invasão direta duodenal pelo AG foi estudada por Ohta et al.²⁵⁶. Avaliaram retrospectivamente 262 casos divididos em 2 grupos: grupo A, tumores com invasão duodenal, em 65 (24%) casos; grupo B, tumores sem invasão duodenal, 197 (76%) casos. O grupo A era composto por doentes

mais idosos, com maior número de estenoses pilóricas, maior incidência de invasão da serosa e cabeça do pâncreas, e mais metástases linfonodais à distância que o grupo B. A sobrevida em 5 anos no grupo A foi de 14% *versus* 43% no grupo B ($p < 0,001$). Os sinais de estenose pilórica, presentes no Grupo A, indicaram pior prognóstico. Concluíram que a invasão duodenal é um fator de mau prognóstico e a estratégia cirúrgica nesses casos deve incluir a extirpação combinada de órgãos adjacentes invadidos e linfadenectomia estendida, como medidas necessárias.

2.8 Recidiva no adenocarcinoma gástrico

Leonard Gunderson²⁵⁷, da *Mayo Medical School*, escreveu importante revisão histórica sobre a recidiva gástrica após cirurgia e propôs que o padrão de recidiva é útil em tratamentos complementares. Apresentou as 5 possíveis vias de disseminação do câncer: contaminação intra-operatória, invasão direta, disseminação linfática, hematogênica e peritoneal. Na disseminação direta, descreve as vias laterais, ligamento gastro-hepático ou pequeno omento e o cólon transversal, mesocólon e grande omento. A via linfática é facilitada por abundantes canais linfáticos presentes na camada submucosa e subserosa, onde são observados os êmbolos neoplásicos. A disseminação hematogênica ocorre preferencialmente para o fígado, entre 30% e 50% dos casos, e por vezes de forma direta. Estudou 4 padrões de recidiva, de acordo com as vias de disseminação: falha local, no leito tumoral pela via direta; falha à distância, pela via hematogênica; falha linfonodal,

pela não remoção de linfonodos metastáticos regionais; e a via peritoneal, a mais comum de disseminação após cirurgia curativa em séries clínicas²⁵⁸, de reoperação²⁵⁹ e de necropsias^{260,261,262,263,264}. Conclui que foi devido à persistência de doença microscópica no leito gástrico que ocorreu a falha locorregional, nos linfonodos regionais e no coto duodenal. A recidiva hematogênica ocorreu por comprometimento mínimo dos canais linfáticos e/ou venosa presentes na camada submucosa e a falha peritoneal por comprometimento de estruturas extragástricas e/ou extranodais.

As séries de necropsia demonstraram que a falha, em um significativo percentual, estava confinada aos órgãos e estruturas perigástricas. Stout encontrou 26 (18%) casos em 143 necropsias, nos quais os pacientes morreram sem realizar gastrectomia, porém, em teoria, apresentavam condições cirúrgicas. Dados similares foram encontrados na série de Horn com 10 (17,5%) casos em 57 necropsias. Na série de McNeer, 80% falharam localmente, 50% na parede gástrica, 15% no duodeno e 52% nos linfonodos perigástricos e leito operatório. Thompson e Robins encontraram falha em cinco de 28 necropsia no estômago remanescente, três no duodeno, 13 no leito operatório e seis no leito operatório e estômago remanescente. Embora a preocupação das séries de necropsias tenha sido a região perigástrica, metástases à distância ocorreram em 88% dos casos; entre 5% e 15% eram linfonodos supraclaviculares; entre 30% e 42% eram disseminação peritoneal. Segundo a série de Stout as principais vias diretas foram os omentos e mesentério.

Wisbeck et al. estudaram 85 necropsias para câncer gástrico. Apenas 16 casos realizaram cirurgias curativas, 15 (94%) apresentaram recidiva locorregional, 5 (44%) comprometimento hepático e 50% falha peritoneal. Os tumores da junção esofagogástrica apresentaram maior taxa de falha extra abdominal.

As séries de reoperações foram iniciadas por Wangensteen et al.^{265,266}. Permitiram a detecção precoce da falha e foram identificadas na região vascular porta-hepatis, posterior à cabeça do pâncreas e na superfície infra-hepática do fígado. Em 1955, Arhelger et al.²⁶⁷ encontraram como primeiro sítio de recidiva ou persistência de doença a região linfonodal. A falha local ocorreu nos casos de comprometimento de toda parede gástrica.

Conceituou-se como realização de *second-look*, a reoperação de doentes assintomáticos ou sintomáticos com suspeita de recidiva, de seis a 12 meses após a cirurgia curativa. Quando observaram recidiva do tumor, terceira, quarta ou até mesmo sétima reoperações eram realizadas de 6 a 12 meses após, sempre com intenção de promover ausência de resíduo tumoral após a cirurgia. Com essa metodologia foram estudados 109 casos por Gunderson et al. com falha em 86 (80%) casos. A falha locorregional ocorreu isoladamente em 29% dos doentes que recidivaram e em 88% dos casos como um dos componentes dos sítios de reaparecimento da doença. Os sítios de recidiva locorregional foram o leito operatório, linfonodos

regionais e o remanescente gástrico. Foi alta a taxa de recidiva em estruturas e órgãos ao redor do estômago com o comprometimento direto do pâncreas, cólon transverso e mesocólon porção infra-hepática do fígado. A taxa de recidiva na ferida operatória foi muito baixa. Metástases à distância isoladamente foram incomuns mas ocorreram em 26% dos casos de falhas e o sítio hepático ocorreu em 86% dos casos. A disseminação peritoneal isoladamente ocorreu em 42% dos casos e associada a outros sítios em 54% dos casos. Metade das recidivas peritoneais ocorreram no andar superior do abdome e falha pélvica ou no abdome baixo não ocorreram sem que houvesse recidiva peritoneal no andar superior. A progressão peritoneal inicial para abdome superior e posteriormente para abdome inferior aumentaram à proporção que novas operações eram realizadas. A análise dos casos demonstrou que novas operações mais extensas não diminuíram as taxas de recidiva nem aumentam a sobrevida dos doentes.

2.8.1 Fatores preditivos de recidiva

Conforme Klinge et al.²⁶⁸, os modelos de estudo para a recidiva pressupõem que há persistência de células oncológicas residuais no organismo após o tratamento com intenção curativa. Estudaram a sobrevida em cinco anos de 446 pacientes com AG. Perceberam que os padrões de aparecimento das recidivas indicam uma taxa constante, de 7,3% ao mês, fazendo sugerir que fatores imunológicos influenciam para o recrudescimento da doença. Concluíram que o declínio monótono e

constante das curvas de recidiva encorajam a visão do câncer como uma doença crônica, decorrente de problemas carcinogênicos ambientais.

Segundo Meyerhardt and Fuchs²⁶⁹, a cirurgia permanece como a única modalidade de tratamento que propicia a cura, porém, 80% dos doentes submetidos à cirurgia radical desenvolvem recidiva local, regional ou à distância.

A recidiva foi estudada por Rohatgi et al.²⁷⁰. Avaliaram retrospectivamente 227 casos consecutivos de recidivas em doentes submetidos à cirurgia curativa sem resíduo oncológico (R0). Foram subdivididos em recidiva local (RL), recidiva linfonodal (RN) e recidiva à distância (RD). O tempo mediano de recidiva foi de 10 meses na RL, 11 meses na RN e 7 meses na RD ($p=0,03$). Pacientes com tumores bem e moderadamente diferenciados apresentaram sobrevida em 5 anos de 11 meses *versus* oito meses nos pouco diferenciados. Na avaliação multivariada o sítio de recidiva e o grau de diferenciação foram os fatores prognósticos independentes. Concluíram que os sítios de recidiva devem ser considerados quando do planejamento dos estudos randomizados porque há diferentes sobrevidas conforme o local em que a doença reaparece.

Maehara et al. estudaram a recidiva no AG em 1.117 pacientes tratados com intenção curativa. Focaram a invasão do tumor e a recidiva da doença. Basearam seu estudo no seguimento após diagnóstico de recidiva

da doença. Analisaram fatores clínicos, bioquímicos e anatomopatológicos. Na análise multivariada encontraram que a invasão tumoral da serosa gástrica, o antígeno de proliferação nuclear e as metástases linfonodais foram os fatores prognósticos independentes. Concluíram que metástases precoces via hematogênica, principalmente para o fígado, ou peritoneal, ocorrem em casos avançados de invasão da parede do estômago.

Para Bennett et al.²⁷¹ não está claro se o seguimento clínico intenso após cirurgia com intenção curativa propicia ganho de sobrevida nos doentes que apresentam recidiva do AG. O objetivo do estudo era determinar se a sobrevida dos doentes com recidiva assintomática era igual ou semelhante a dos doentes com recidiva sintomática. Estudaram 1.172 casos submetidos à cirurgia curativa e encontraram 561 (47%) casos de recaída da doença. Desses, 382 (32,5%) tiveram documentação completa. Reaparecimentos assintomáticos da doença ocorreram em 99 (26%) dos casos e em 283 (74%) casos as recidivas foram sintomáticas. O tempo mediano de recidiva foi de 10,8 meses para doentes assintomáticos *versus* 4,8 meses para doentes sintomáticos ($p < 0,01$). A sobrevida mediana nos assintomáticos foi de 29,4 meses contra 21,6 nos sintomáticos. As variáveis que determinaram pior sobrevida após recidiva foram apresentação sintomática da doença, estágios avançados (III e IV), grau de diferenciação pouco ou indiferenciado e múltiplos sítios de metástases. Dos 382 doentes seguidos, 358 (94%) encontravam-se mortos na última avaliação. Concluíram que doentes com recidiva sintomática apresentam doença mais

agressiva e menor sobrevida após recaída da doença. O impacto que o seguimento oncológico determina sobre a sobrevida não pode ser avaliado por interferências do comportamento biológico do tumor.

Apesar do seguimento oncológico ser recomendado, o valor após gastrectomia curativa não tem sido avaliado, segundo Böhner et al.²⁷². Para definição da importância do seguimento oncológico, foram estudados 135 casos de AG submetidos à cirurgia com intenção curativa. A taxa de recidiva foi de 49,6%. Os doentes foram divididos em dois grupos: Sintomáticos e assintomáticos. O grupo sintomático foi constituído por 52 (77,7%) casos e o grupo assintomático por 15 (22,3%). O tempo mediano entre a cirurgia e a recidiva foi semelhante nos dois grupos (17,1 meses *versus* 18,0 meses). No grupo assintomático, a recidiva mais frequente foi à distância e no grupo sintomático foi locorregional. A detecção precoce e a quimioterapia não promoveram prolongamento da sobrevivência. Concluíram que o seguimento oncológico não propicia detecção precoce da recidiva.

Para Ahn et al.²⁷³, a incidência do câncer gástrico em coto remanescente está aumentando pelo longo período de latência da doença benigna e melhor seguimento nos doentes oncológicos, estimando-se em 1% a 2% das cirurgias para câncer gástrico. Consideraram o conceito inicial de câncer gástrico no coto como o câncer gástrico detectado mais de 5 anos após gastrectomia subtotal para doença benigna. Realizaram análise de 58 casos submetidos à cirurgia para câncer do coto gástrico. Foi detectado

câncer no coto gástrico em 41,4% dos casos graças ao seguimento oncológico. A maioria dos cânceres ocorreu após 1º tumor primário, em 41 (70,7%) casos, e 17 por doença benigna. O intervalo entre a primeira e segunda cirurgia foi de 12,5 anos, sendo dois casos submetidos a novas gastrectomias subtotal, 18 casos a gastrectomias totais e 26 casos a gastrectomias total estendida. Foram 41 cirurgias curativas, 5 ressecções paliativas e 12 casos irressecáveis. A morbidade pós-operatória foi de 40% e a mortalidade de 3%. A taxa de sobrevida em 3 anos nos submetidos à cirurgia curativa foi de 58,5%. Concluíram que o prognóstico após cirurgia curativa para o câncer gástrico do coto é bom nos doentes com estágio inicial. Considerando os diferentes períodos de latências das duas formas da doença, benigna e maligna, apropriado programa de seguimento oncológico deveria ser desenvolvido.

Segundo Shiraishi et al.²⁷⁴, há poucos estudos que predizem os fatores de recidiva precoce e tardia no câncer gástrico. Avaliaram 138 pacientes com AG que morreram por recidiva da doença e estudaram os fatores clínicos e patológicos que determinaram a recidiva precoce, com menos de dois anos, ou tardia, com mais de dois anos. Foram 104 casos com recidiva com menos de dois anos e 34 com mais de dois anos. Os fatores que determinaram a recidiva precoce foram: tumor maior que 5cm (92% recidivas precoces *versus* 74% tardias); estágios III ou IV (87% *versus* 62%); invasão linfática (64% *versus* 38%); metástases linfonodais à distância (73% *versus* 35%); e linfadenectomia limitada (32% *versus* 3%). Nos

pacientes pN0 ou pN1, a morte em dois anos ocorreu naqueles submetidos à linfadenectomia D0 ou D1. A morte por recidiva da doença ocorreu mais frequentemente no primeiro ano da doença e 75% dos óbitos ocorreram nos dois primeiros anos após a cirurgia radical. A análise multivariada mostrou que o estágio da doença e mais que seis linfonodos metastáticos no espécime cirúrgico foram os fatores independentes de sobrevida nos doentes que recidivaram. Concluíram que doentes com estágios avançados (III e IV), pN2 e pN3 frequentemente morrem por recidivas de doença após dois anos da cirurgia com intenção curativa.

Segundo Yokota et al.²⁷⁵, há poucas informações sobre o tempo entre o tratamento curativo e o período de recidiva. Procuraram elucidar os fatores que determinam a recidiva precoce e tardia nos doentes tratados com intenção curativa para o câncer gástrico. Estudaram retrospectivamente 931 doentes submetidos à cirurgia radical. Encontraram 251 (27,1%) de casos de recidiva. Dividiram os doentes em dois grupos: recidiva precoce, com menos de um ano da cirurgia, 195 (78%) casos; e recidiva tardia, com mais de um ano, 51 (22%) casos. Os doentes com recidiva precoce apresentavam tumores maiores, com invasão da serosa e de estruturas contínuas ao estômago, envolvimento linfonodal, linfático e vascular. Os fatores independentes que determinaram a recidiva precoce foram o sexo masculino ($p=0,03$), com metástases linfonodais ($p=0,001$) e invasão vascular ($p=0,0006$). Concluíram que pacientes do sexo masculino, com

metástases linfonodais e invasão vascular apresentam alto risco de recidiva precoce.

Adachi et al.²⁷⁶ estudaram retrospectivamente 115 pacientes que morreram por recidiva do AG. Formaram dois grupos: recidiva precoce (com menos de três anos da cirurgia curativa) *versus* recidiva tardia (com mais de três anos da cirurgia curativa). O grupo precoce consistiu de 80 (69%) casos e o tardio de 35 (31%) casos. Os casos precoces caracterizaram-se por apresentarem tumores maiores, de 8,1cm *versus* 6,7cm, em média ($p<0,05$); e muitos linfonodos metastáticos nos espécimes cirúrgicos, 7,7 *versus* 4,4 ($p<0,01$), embora a profundidade de invasão (pT) e a localização do linfonodo metastático, conforme a classificação japonesa, não tenham sido fatores prognósticos. A análise multivariada encontrou que o tamanho do tumor maior que 10cm ($p=0,0001$), mais de sete linfonodos na peça ($p=0,04$) e linfadenectomia D3 ($p=0,004$) foram as variáveis independentes. Concluíram que o tamanho do tumor e o número de linfonodos metastáticos no espécime cirúrgico são os fatores que predizem a recidiva no AG.

Segundo Wu et al.²⁷⁷, 96,3% das recidivas ocorrem até o 5º ano de seguimento após cirurgia com intenção curativa. Estudaram 611 doentes submetidos à cirurgia radical. Desses, 71,8% tinham cânceres avançados, 245 (40,1%) casos apresentaram recidiva e metade deles com um único sítio de doença. Juntando os sítios únicos e múltiplos de recidiva, foram 213 (86%) casos de metástases à distância, 110 (44,9%) casos locorregionais e

78 (28,6%) casos de doença local mais à distância. Dentre os doentes com disseminação à distância, 131 (53,5%) eram doenças peritoneais, 106 (43,3%) hematogênicas e 70 (28,6%) metástases linfáticas além do sítio operado. O tempo mediano para recidiva variou de 10 a 77 meses. Os fatores associados à recidiva peritoneal foram a característica infiltrativa do tumor, a invasão serosa e o sexo feminino. A reação medular estromal e o sexo masculino associaram-se para a recidiva locorregional e os tumores expansivos para a recidiva hematogênica. Pacientes com metástases para-aórticas apresentaram alto risco de recidiva linfática. Concluíram que a maioria das recidivas ocorreu até três anos. Os padrões de recidiva e o tempo para o aparecimento delas promovem uma importante base biológica para monitoração clínica dos pacientes com objetivo de propor modificação nas modalidades terapêuticas.

2.8.2 Infiltração do tumor como determinante de recidiva

Para Otsuji et al.²⁷⁸, é difícil prever padrões de recidiva após cirurgia curativa no AG. Se fosse possível prever o tempo e local da recidiva, seria mais fácil detectar clinicamente a recidiva. Analisaram retrospectivamente 290 casos de mortes decorrentes de AG recidivados após cirurgia radical e correlacionaram a mortalidade com o tempo de recidiva e profundidade de invasão do tumor na parede gástrica. Desses, 15 (5%) eram pT1, 68 (23%) eram pT2, 168 (58%) eram pT3 e 39 (13%) eram pT4. Foram estudadas variáveis clínicas e anatomopatológicas. Encontraram

como fatores prognósticos o tamanho médio do tumor, linfonodos metastáticos, invasão linfática, invasão venosa, tumores indiferenciados, linfadenectomia regional e gastrectomia parcial. O sítio de doença metastática foi identificado em 165 casos, 89 (54%) morreram por metástases peritoneais, 51 (31%) por metástases hematogênicas, 13 (8%) por doença local e 13 (8%) por recidiva linfonodal. Para pT1, pT2, pT3 e pT4, a sobrevida média daqueles que morreram por recidiva foi de 41,4 meses, 27,5 meses, 21 meses e 7,3 meses após a gastrectomia, respectivamente. Aproximadamente 60% dos casos estagiados como pT1 morreram com mais de três anos; 50% dos estagiados como pT2 morreram com mais de dois anos; e 80% dos estagiados como pT3 e pT4 morreram com menos de dois anos. Quanto maior a profundidade do tumor, menor as taxas de recidiva hematogênica e maior as taxas de recidiva locorregional e peritoneal. Análise multivariada mostrou que a localização do tumor, tamanho e profundidade de invasão foram os fatores preditivos de recidiva. Concluíram que a sobrevida e o sítio da recidiva podem ser previstos conforme o nível de infiltração do tumor nas camadas do estômago.

Iriyama et al. avaliaram a influência da penetração tumoral do AG sobre o tempo de morte após cirurgia curativa. Apesar da morte relacionada ao câncer ocorrer após quatro anos, o período inicial de três anos deve ser considerado de alto risco para recidiva. Realizaram estudo retrospectivo em 817 casos, sendo 471 casos de pT1 ou pT2 e 395 casos de pT3 ou pT4, seguidos por mais de 10 anos. Encontraram 45 (9,5%) mortes nos pT1/pT2

relacionadas ao câncer, e 195 (49%) aos pT3/pT4. Óbito nos três primeiros anos ocorreu em 181 (181/195) casos nos pacientes pT3 e pT4; e 29 (29/45) casos nos pT1 e pT2. Foi significativa a diferença no período de morte entre os pT1/pT2 *versus* pT3/pT4 ($p < 0,005$). Dentre as mortes no grupo pT1/pT2, 31 dos 45 casos ocorreram por disseminação hematogênica e nos pT3/pT4, 160 (82%) dos 195 por recidiva peritoneal. Concluíram que a mortalidade após comprometimento da serosa ocorre mais rapidamente, em até três anos, e por disseminação peritoneal, na maioria das vezes.

Guglielmi et al.²⁷⁹ avaliaram a incidência e características das recidivas tumorais em 182 casos de AG submetidos à cirurgia com intenção curativa. Acompanharam os doentes por 46,4 meses. A falha do tratamento ocorreu em 3,3% dos tumores restritos à submucosa (precoces) e 50,8% nos casos avançados (que ultrapassam a submucosa). O primeiro sítio de falha foi sistêmico em 69,4%. A recidiva peritoneal ocorreu em 64,8%, hepática em 29,5% e em sítios extra abdominais em 5,7%. O percentual de falha foi maior quanto maior o nível de infiltração do tumor na parede gástrica, T1 de 3,3%, T2 de 20,6%, T3 de 61,5% e T4 de 70%; e quanto mais distante a metástase linfonodal, conforme a classificação japonesa: N0 de 8,3%; N1 positivo de 44,4%; e N2 positivo de 64,3%. Nos doentes submetidos à linfadenectomia D1 a falha local e regional foi de 28,6% e D2 de 5,5%. Concluíram que a cirurgia radical com linfadenectomia estendida está associada a menor incidência de recidiva.

Yoo et al.²⁸⁰ estudaram a recidiva em 2.328 casos de AG e relacionaram ao prognóstico desses doentes. Na data do último seguimento ambulatorial, 1.499 (64,4%) casos estavam vivos, 3,1% perderam o seguimento e 757 (32,5%) estavam mortos por recidiva da doença e outras causas. O principal método de diagnóstico da recidiva foi clínico ou radiológico em 411 casos e reoperação em 97 casos. O padrão de recidiva foi avaliado conforme o primeiro sítio da reapresentação da doença. Encontraram recidiva em 508 (21,8%) no tempo médio de 21,8 meses e a recidiva peritoneal foi a mais frequente (45,9%). A presença de linfonodos metastáticos e invasão da serosa foram os fatores prognósticos independentes para as recidivas. Os fatores prognósticos independentes para a recidiva peritoneal foram: os pacientes jovens; tumores maiores, infiltrativos ou difusos e indiferenciados; e submetidos à gastrectomia total. Para a recidiva hematogênica foram: os pacientes idosos e tumores com tamanhos maiores. Para a recidiva locorregional foram: os pacientes idosos; tumores maiores, do tipo infiltrativo ou difuso; localizados no terço proximal e submetidos à gastrectomia subtotal. A reoperação visando cura foi possível em 19 (3,7%) casos com média de sobrevida de 12 meses. Concluíram que os fatores de risco para cada padrão de recidiva podem ser preditos por fatores clínicos e patológicos dos tumores primários, devendo ser realizados estudos para tratamento adjuvante que reduza a recidiva da doença.

Para Lee et al.²⁸¹, a morte após cirurgia curativa para o câncer gástrico ocorre por recidiva da doença e o sítio mais frequente é peritoneal,

representando 35 a 50% das reapresentações da doença. Utilizando banco de dados prospectivo, que incluiu 1.092 casos de AG submetidos a cirurgias curativas, avaliaram a recidiva peritoneal. A taxa de recidiva peritoneal foi de 13,4%, com intervalo livre de doença de 14,2 meses e sobrevida após de 4,9 meses, em média. As variáveis independentes foram o nível de penetração do tumor na parede, a classificação de *Borrmann* e a classificação de Ming. Concluíram que os fatores preditivos de recidiva peritoneal foram a perfuração da serosa, tumores *Borrmann* III e IV, e o padrão infiltrativo, permitindo melhor seleção desses doentes.

Os fatores de risco para recidiva após cirurgia curativa no AG foram estudados por Moriguchi et al.²⁸². Objetivaram as causas clínicas e anatomopatológicas para o reaparecimento da doença. Analisaram retrospectivamente 405 pacientes, sendo que 168 (41%) casos reapresentaram a doença: 60 (35,7%) casos foram secundárias à via hematogênica; 53 (31,5%) casos à via peritoneal; e 19 (11,3%) casos relacionados à doença local. Concluíram que os fatores independentes para recidiva peritoneal foram o comprometimento seroso e o *Borrmann* tipo IV. Para o reaparecimento hematogênico foram as metástases linfonodais e invasão vascular.

Para Ohno et al.²⁸³, a disseminação peritoneal é o principal padrão de recidiva nos portadores de cânceres gástricos submetidos à cirurgia curativa. Estudaram 1.337 pacientes com AG submetidos a cirurgias

radicais. Identificaram os tumores indiferenciados e com invasão da subserosa como os fatores prognósticos independentes de recidiva peritoneal. Quando separados conforme a infiltração na parede, a sobrevida em 5 anos foi de 98,5% nos comprometimentos restritos à submucosa, 97,4% à muscular própria e 82,5% à subserosa. No grupo seletivo de 179 pacientes com tumores indiferenciados invadindo além da subserosa, a sobrevida em 5 anos foi de 48,2%. A recidiva peritoneal foi fatal em 71 (39,6%) casos, hematogênica em 24 (13,4%) casos e local em 15 (8,3%) casos. Concluíram que nos doentes com tumores indiferenciados e invasão subserosa, apenas 50% sobrevivem 5 anos sem qualquer recidiva.

Yuan et al.²⁸⁴ estudaram a recidiva em 124 casos operados com intenção curativa, portadores de AG estagiados como pT2. Dividiram em dois grupos: Grupo 1 (G1), pacientes com recidiva de câncer; e Grupo 2 (G2), pacientes sem recidiva de câncer. O comprometimento da subserosa foi maior no G1, 61% *versus* 25% no G2; a taxa de metástases linfonodais, 88,1% no G1 *versus* 57,3% no G2; e a média de linfonodos metastáticos de 7,01 no G1 *versus* 2,1 no G2. A mediana de sobrevida foi de 26,5 meses no G1 *versus* 57 meses no G2 ($p < 0,01$). Concluíram que pior prognóstico é visto em doentes com recidiva da doença e naqueles com fatores de mau prognóstico. Concluíram que linfadenectomia estendida e terapias multimodais devem ser instituídas.

Takeuchi et al.²⁸⁵ estudaram a recidiva do AG em tumores que invadiam à camada muscular própria do estômago. Analisaram 167 casos e observaram recidiva em 37 (22,2%). A análise multivariada mostrou que a localização do tumor no terço superior ou inferior do estômago e a presença de linfonodos metastáticos na peça foram os fatores que predizem a recidiva. Quanto ao padrão das recidivas, 17 (46%) casos foram hematogênicas, principalmente no fígado, com nove casos; oito (21,6%) peritoneais; e seis (16%) foram no coto gástrico remanescente. Em 64,8% dos casos, a morte ocorreu até 3 anos da cirurgia. Concluíram que nos doentes estagiados como pT2, que apresentam metástases linfonodais, ou tumores localizados nos terços superiores ou inferiores do estômago, a terapia adjuvante é vital para prevenir a recidiva da doença, e ocorre principalmente durante os dois primeiros anos após a cirurgia.

2.8.3 Fatores gerais determinantes de recidiva

Wayman et al.²⁸⁶ estudaram o padrão de recidiva nos doentes portadores de adenocarcinomas da junção esofagogástrica. Realizaram avaliação prospectiva de 169 casos de tumores I e II, conforme a classificação de Siewert, para os tumores da junção, no período de 1991 a 1996. Encontraram 94 (55%) tumores do tipo I e 75 (45%) do tipo II, seguidos por período mediano de 75,3 meses. O tempo mediano de recidiva foi de 23,3 meses para o tipo I e 20,5 meses para o tipo II. O padrão mais frequente de recidiva foi hematogênico, de 54% para o tipo I e de 56% para

o tipo II, que foram detectadas próximo de 1 ano após o tratamento radical. Os sítios mais frequentes foram: fígado (27%), ossos (18%), cérebro (11%) e pulmão (11%). Recidiva local ocorreu em 33% dos tipos I e 29% dos tipos II. Somente 7% dos tipos I e 15% dos tipos II reapresentaram doença peritoneal. Concluíram haver necessidade de melhor estagiamento nos doentes com tumores da junção esofagogástrica para que haja maior benefício da quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante.

A recidiva e sobrevida no câncer da cárdia foram estudadas por Blomjous et al.²⁸⁷. Avaliaram 93 casos de adenocarcinoma da cárdia submetidos à cirurgia curativa que foram seguidos por 24 meses, em média. A presença de margens positivas foi o principal fator de recidiva local, porém não se correlacionou com a sobrevida. A taxa cumulativa de recidiva global após 5 anos foi de 69% e locorregional de 36%. Os principais sítios de recidiva foram fígado (31%), peritônio (17%), pulmão (17%) e pele (11%). A sobrevida em 5 anos foi de 24%. Para o grupo pT1 ou pT2 foi de 31% e de 22% para o grupo pT3 ou pT4 ($p=0,08$). Nos pN0 foi de 38% e 17% nos pN1 ou pN2 ($p<0,001$). Para os M0 foi de 28% e de 0% nos M1 ($p=0,03$). Nos doentes pN0 e baixo grau de diferenciação celular a sobrevida em 5 anos foi de 53%. Foram considerados fatores prognósticos: o nível de invasão do tumor na parede gástrica, os linfonodos metastáticos, o estagiamento TNM e o grau de diferenciação celular. Concluíram que os pacientes sem linfonodos metastáticos na peça cirúrgica e de baixo grau de diferenciação celular apresentam melhor prognóstico quando comparados a outros grupos.

A recidiva no câncer da cárdia foi estudada por de Manzoni et al.²⁸⁸. Analisaram 92 casos de cirurgia curativa, em pacientes portadores de adenocarcinomas da cárdia. A taxa de recidiva em 5 anos foi de 71%. A presença de linfonodos metastáticos foi o único fator preditor de recidiva. Nenhum paciente com mais de 6 linfonodos metastáticos estava livre de doença após dois anos da cirurgia. O tempo mediano de recidiva foi similar entre a doença locorregional, peritoneal e hematogênica, de 12, 10 e 12 meses, respectivamente, e em 80% dos casos ocorreu com menos de 24 meses. Observaram que as curvas de sobrevida e recidiva se sobrepõem inversamente. Concluíram que poucos doentes podem ser curados com a cirurgia e os linfonodos metastáticos são os únicos preditores de recidiva nesses doentes.

Para Athlin et al.²⁸⁹, a sobrevida em 5 anos é menor que 15% nos portadores de AG e o primeiro sítio de recidiva é locorregional. Realizaram cirurgia com intenção curativa em 88 casos e 28 (32%) apresentaram recidiva local. O tempo mediano para o diagnóstico da recidiva foi de 20,5 meses. Metástases à distância foram diagnosticadas em 14 (16%) casos. A presença de fibrose tumoral foi subdividida em leve, moderada e intensa. Nos casos de fibrose intensa, ocorreu maior probabilidade de recidiva tumoral ($p=0,001$). A sobrevida global foi de 25% em 5 anos e 15% em 10 anos. A presença de metástases linfonodais não se correlacionou com as taxas de recidiva nem sobrevida em 5 anos. Concluíram que a presença de

fibrose é fator determinante de recidiva do câncer e está associada a pior prognóstico.

Marrelli et al.²⁹⁰ procuraram estimar o risco de recidiva após cirurgia curativa por meio de um escore. Analisaram 536 pacientes submetidos à cirurgia R0 (sem resíduo tumoral) de três departamentos cirúrgicos da Itália. Planejaram um seguimento pós-operatório padronizado entre os departamentos e realizaram estudo prospectivo. O tempo mediano de seguimento foi de 54 meses, em média. A recidiva foi encontrada em 272 (50,7%) casos, 127 (46%) casos de recidiva locorregional, 92 (33%) casos de recidiva hematogênica e 87 (31%) casos de recidiva peritoneal. Os riscos de recidiva atingem seu pico máximo entre 24 e 36 meses. Os doentes foram categorizados de 1,4 a 99,9, conforme o modelo de regressão logística. As variáveis prognósticas independentes foram a presença de metástases linfonodais, a profundidade de invasão do tumor, linfadenectomia estendida, localização proximal do tumor e a idade. Nenhuma recidiva foi encontrada nos 43 doentes com escore abaixo de quatro. Todos os 56 doentes com escores maiores que 97 apresentaram recidiva. O modelo foi capaz de prever 83% das recidivas e 81% dos casos que não recidivaram. O escore prognóstico foi melhor que o estadiamento TNM em prever recidiva. Concluíram que essa metodologia é capaz de estimar pacientes de muito baixo ou muito alto risco de recidiva. Sugerem novos estudos de validação para a aplicação clínica do modelo.

Patel et al.²⁹¹ estudaram 773 casos consecutivos de persistência de doença e recidiva de AG submetidos à cirurgia. Dividiram em dois grupos: doença sincrônica (Grupo A) e doença metacrônica (Grupo B). O grupo A foi constituído de 603 (78%) casos e o grupo B de 170 (22%) casos. A sobrevida mediana nos dois grupos foi igual, 7,6 meses; nos doentes que recidivaram na anastomose de 10,3 meses; na recidiva linfonodal de 9,4 meses; e se metástases à distância de 7,1 meses ($p=0,01$). Pacientes com metástases à distância apresentaram pior sobrevida do que aqueles com doença locorregional. Não houve diferença significativa entre os grupos conforme a localização do tumor, idade e raça. O grau de diferenciação celular foi diferente entre os grupos ($p=0,004$), com melhor sobrevida mediana nos doentes bem ou moderadamente diferenciados. Concluíram que os doentes com metástases sincrônicas ou metacrônicas apresentam sobrevida mediana semelhante. Pacientes com tumores indiferenciados e metástases à distância apresentam pior prognóstico.

2.8.4 Padrões de recidiva

D'Angelica et al.²⁹² estudaram retrospectivamente os padrões iniciais de recidiva baseados em um banco de dados prospectivo com 1.172 pacientes submetidos à cirurgia R0. Avaliaram 496 (42%) casos de recidiva e em 367 (74%) a avaliação foi completa. Apenas 19% dos doentes realizaram linfadenectomia D2 ou D3. Observaram que 79% das recidivas foram detectadas com menos de 2 anos. O tempo mediano de seguimento

foi de 22 meses. Foi rara a doença recidivar após 4 anos de seguimento. A recidiva locorregional ocorreu em 199 (54%) casos, principalmente nos linfonodos (48%); sítios à distância em 188 (51%) casos, principalmente hepática (37%); e peritoneal em 108 (29%) casos. A recidiva peritoneal estava associada ao sexo feminino, ao nível de invasão do tumor avançado na parede, tumores distais e ao tipo difuso. A recidiva locorregional com o sexo masculino e o tumor proximal. A recidiva à distância com tumores proximais, intestinais e em estágios iniciais. Em 2,5% dos doentes ocorreu recidiva locorregional, peritoneal e à distância. O tempo mediano de morte após a recidiva foi de 6 meses. Concluíram que a recidiva após cirurgia curativa ocorre com menos de dois anos e é rapidamente fatal. Os padrões de recidiva são variáveis mas estão associados a fatores clínicos e patológicos específicos.

Roviello et al.²⁹³ estudaram prospectivamente a recidiva peritoneal em doentes portadores de AG. Operaram 441 pacientes com intenção curativa e encontraram 215 (49%) casos de recidiva em período de seguimento oncológico mediano de 48 meses. A recidiva peritoneal ocorreu em 77 (17%) casos; locorregional em 96 (21%) casos, preferencialmente em linfonodos; e hematogênica em 75 (17%) casos, preferencialmente no fígado. A recidiva peritoneal ocorreu nos dois primeiros anos em 81% das vezes e determinou sobrevida mediana de seis meses após diagnóstico da reapresentação da doença. Os fatores prognósticos independentes foram o tumor difuso, risco relativo (RR) de 4,31; infiltração da serosa, RR de 3,36;

comprometimento linfonodal, RR de 2,6; e tamanho do tumor, RR de 1.1. O tumor difuso, na ausência de comprometimento seroso, apresentou risco cumulativo de recidiva peritoneal de 12% *versus* 69% na presença de comprometimento seroso; o tumor intestinal sem comprometimento seroso apresentou risco cumulativo de 4% *versus* 21% quando comprometia a serosa. Concluíram que a cirurgia radical oferece baixa probabilidade de cura em doentes com tumores difusos e envolvimento da serosa, devido ao risco de recidiva peritoneal. Esses doentes podem se beneficiar de terapia adjuvante para prevenir carcinomatose peritoneal.

Baixa taxa de recidiva locorregional foi encontrado por Muratore et al.²⁹⁴ em pacientes submetidos à linfadenectomia D2. Analisaram um banco de dados prospectivo com 200 pacientes portadores de AG, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2006. Avaliaram a recidiva locorregional, peritoneal e à distância. A mortalidade hospitalar foi de 1% com média de 25,9 linfonodos no espécime cirúrgico. A sobrevida global foi de 60,7%. Durante o seguimento oncológico, 60 casos apresentaram recidiva em 76 sítios de recidiva. A recidiva à distância ocorreu em 38 (50%) casos, a peritoneal em 25 (32%) casos e a locorregional em 13 (17,1%) casos. O tempo médio para a primeira recidiva foi de 18 meses. Concluíram que a linfadenectomia estendida é segura e reduz a taxa de recidiva locorregional.

Segundo Ringash et al.²⁹⁵, a falha na região gástrica é observada em 21% a 54% dos casos, nos linfonodos regionais em 40% a 50% e na

anastomose ou coto gástrico em 25%. Segundo o autor, nos Estados Unidos da América e Europa, a realização de linfadenectomia D2 é a exceção dos procedimentos cirúrgicos gástricos.

Dockerty²⁹⁶ confirma que o fígado é um importante filtro para metástases no câncer gástrico, porque as metástases pulmonares ocorrem em apenas 10% dos pacientes com doença hepática. A via peritoneal pode ocorrer precocemente, e estar localizada e limitada aos ligamentos ao redor do estômago (gastrepático, gastroesplênico e gastrocólico), apesar de mais frequentemente ocorrer por invasão direta desses ligamentos.

2.8.5 Terapêutica e recidiva do adenocarcinoma gástrico

Shchepotin et al.²⁹⁷ avaliaram 75 casos de recidiva local ou regional para o AG previamente tratado com cirurgia radical. Realizaram nova cirurgia radical em 40 (53,5%) casos, derivação paliativa em 19 (25,3%) casos e exploração cirúrgica em 16 (21,4%) casos. A mortalidade operatória foi de 6 casos. A sobrevida média nos casos de derivação foi de 3,1 meses, na exploração cirúrgica de 4,5 meses. Após tratamento radical a sobrevida em dois anos foi de 20%, se cirurgia associada à radioterapia de 31,3% e se cirurgia associada à quimioterapia de 66,4%. Concluíram que reoperar paciente com AG recidivado promove benefício na sobrevida, principalmente em caso precedido de radioterapia ou seguido de quimioterapia.

Park et al.²⁹⁸ estudaram 477 casos de recidiva, apenas 57 (11%) apresentavam indicação cirúrgica e 15 (3,1%) foram submetidos a extirpação completa da doença. Maehara et al.²⁹⁹ estudaram 323 casos de AG e encontraram 187 (57%) casos de recidivas peritoneais, hepáticas e locais.

Díaz de Liano et al.³⁰⁰ operaram 126 pacientes com AG consecutivos e estudaram retrospectivamente 46 (37%) casos que recidivaram. Encontraram 5 casos de recidivas tratadas com intenção curativa, sendo quatro com recidivas locais e um com recidiva peritoneal, sem apresentar mortalidade operatória. A sobrevida mediana após tratamento da recidiva foi de 26 meses. Concluíram que em doentes selecionados, a cirurgia de resgate para recidiva é uma alternativa válida quando realizada por profissionais especializados.

Yamada et al.³⁰¹ consideraram que a efetividade da cirurgia de resgate para recidiva do AG não está clara na literatura médica. Examinaram nove casos de reoperações para recidiva do câncer gástrico. Foram avaliados quatro casos de metástases hepáticas, quatro casos de metástases locais e um caso de metástase ovariana. Não apresentaram morbidade ou mortalidade operatória. Novas recidivas ocorreram em 8 doentes, entre 1,5 meses e 26 meses, com média 8,5 meses, principalmente no peritônio, fígado, linfonodos, ossos e parede abdominal. Um paciente não apresentou sinais de recidiva após cirurgia para doença local. Dois

encontravam-se vivos com recidivas múltiplas e seis morreram entre dois meses e 28 meses de cirurgia. Concluíram que cirurgia radical para tratamento da recidiva do AG no fígado ou lesões extra hepáticas é um tratamento seguro e propicia longa sobrevida em subpopulações de pacientes selecionados.

Takeyoshi et al.³⁰² estudaram 5 pacientes submetidos à segunda cirurgia, após recidiva peritoneal de AG, previamente tratados com cirurgia radical. Apenas três receberam quimioterapia adjuvante. Dentre os cinco doentes, um faleceu por sepse pós-operatória, três por recidiva, sendo dois em menos de um ano e um com mais de três anos. Um doente permaneceu vivo no último controle de três anos e seis meses, sem evidências de doença. Concluíram que a extirpação da doença é a modalidade de tratamento cirúrgico de escolha em casos selecionados com AG que recidivam em sítios não hepáticos e intra-abdominais. Cirurgia radical seguida de quimioterapia adjuvante propicia as melhores condições para estes doentes.

Yook et al.³⁰³ estudaram 37 (1,9%) casos de metástases ovarianas, tumores de Krukenberg, em 1.890 casos de AG em mulheres. As pacientes com metástases ovarianas eram mais jovens, com tumores localizados nos terços proximais e mais avançados na parede gástrica. O fator prognóstico independente foi a disseminação peritoneal. Identificaram a metástase ovariana como um fator de péssimo prognóstico e indicaram em

mulheres jovens, com adenocarcinomas avançados, a realização de ooforectomia profilática. Concluíram que é essencial tratar a disseminação peritoneal com o objetivo de melhorar a sobrevida em mulheres com tumores de Krukenberg portadoras de câncer gástrico.

Conforme Lim et al.³⁰⁴, o risco de recidiva local e regional é alto após cirurgia curativa para o câncer gástrico. Para melhorar o controle da doença no sítio operado, após cirurgia radical com linfadenectomia D2, realizaram quimioterapia com 5-fluoracil e leucovorin, cinco ciclos, associado à radioterapia, com 4.500 cGy, a partir do 2º ciclo. Estudaram 291 casos com seguimento pós-operatório mediano de 48 meses. Encontraram 114 (39%) casos de recidiva global, incluindo todos os sítios. A recidiva local foi de 7% e regional de 12%. A recidiva no campo irradiado foi de 16% *versus* 35% de todas as reapresentações da doença. Concluíram que subgrupos de pacientes com AG, submetidos à gastrectomia com linfadenectomia D2, podem se beneficiar de radioquimioterapia adjuvante, e que estudos randomizados são necessários.

Os fatores patológicos capazes de predizerem a recidiva após cirurgia radical foram estudados de forma prospectiva e randomizada por Buzzoni et al.³⁰⁵ Avaliaram 271 pacientes com envolvimento linfonodal ou pT3/pT4, randomizados em dois braços: com quimioterapia adjuvante (135 casos) e sem quimioterapia adjuvante (136 casos). O tempo mediano de seguimento foi de 80 meses. A mortalidade do estudo foi de 133 (49%)

casos e 91% desses por causas relacionadas ao câncer. Após sete anos, a taxa de recidiva locorregional foi de 15,8% e de metástases à distância de 34,5%. A sobrevida global em sete anos foi de 49,1%. Ocorreu correlação entre comprometimento linfonodal e metástases à distância, assim como invasão da parede gástrica e doença locorregional. Quimioterapia não promoveu efeito significativo na doença local ou à distância e não houve diferenças clínicas e patológicas entre os dois grupos. Concluíram que a recidiva locorregional foi menor que em outros estudos decorrente da maior agressividade cirúrgica. O nível de infiltração do tumor na parede gástrica correlaciona-se com a recidiva locorregional e os linfonodos metastáticos tem impacto na recidiva à distância.

Shwarz e Zagala-Nevarez³⁰⁶ consideraram que cirurgia radical pode reduzir a taxa de recidiva locorregional. Analisaram 73 pacientes, com mediana de idade de 67 anos, submetidos à cirurgia radical. O número mediano de linfonodos na peça operatória foi 24 e em 64% havia linfonodos metastáticos, com contagem mediana de quatro linfonodos metastáticos por peça. Encontraram 23% de casos no estágio IV. A taxa de recidiva foi de 47%, na sua maioria nos dois primeiros anos. A recidiva peritoneal ocorreu em 19 casos, hematogênica em 19 casos e locorregional em 14 casos. Isoladamente, o sítio mais acometido foi hematogênico, preferencialmente o fígado. Os fatores independentes para a sobrevida livre de doença foram a gastrectomia total e a invasão serosa. Concluíram que a recidiva locorregional é rara de forma isolada quando realizada gastrectomia mais

linfadenectomia estendida. Pacientes pT3/pT4 com mais de seis linfonodos metastáticos na peça podem ser utilizados como guia individualizado, risco orientado, para tratamento adjuvante.

Segundo Carboni et al.³⁰⁷, a cirurgia apresenta papel limitado no tratamento da recidiva do AG operado com intenção curativa. Analisaram prospectivamente 713 casos de doentes submetidos à cirurgia curativa distribuídos nos seguintes estágios: pIA 11%, pIB 13%, pII 14%, pIIIA 15%, pIIIB 16% e pIV 31%. Todos os estágios pIV foram porque apresentaram mais de 15 linfonodos metastáticos na peça ou eram pT4 com linfonodos positivos. A taxa de recidiva global foi de 44% e em 75% ocorreram nos dois primeiros anos. A recidiva locorregional ocorreu em 38 (12%) casos, as metástases à distância em 167 (53%) casos e combinada nos demais 110 (35%) casos. Nas recidivas locorregionais, seis casos foram ressecados com intenção curativa e dois casos submetidos a cirurgia de derivação. Todos os pacientes morreram com menos de 28 meses da cirurgia de resgate. Concluíram que as cirurgias de resgate para o AG recidivado são limitadas para controle da doença. Em doentes sintomáticos, que não disponham de outras opções terapêuticas, a cirurgia pode ser justificada, porém, deve ser realizada em centros especializados com baixa mortalidade hospitalar.

3. PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudados retrospectivamente 457 doentes consecutivos, portadores de AG localmente avançados, submetidos à cirurgia curativa no Serviço de Cirurgia Abdômino-Pélvica (SCAP) do Hospital do Câncer I (HC I), INCA, Rio de Janeiro, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2005 (Anexo 2).

Duzentos e sessenta e cinco (58%) doentes eram do sexo masculino e 192 (42%) do feminino. A média de idade foi de 60 ± 12 anos, variando de 24 a 88 anos. A Figura 3 apresenta gráfico em curva comparando a frequência entre os sexos conforme a idade, em decênios. A Figura 4 apresenta a frequência das idades conforme os quartis, demonstrando o predomínio de pacientes dos 50 anos aos 71 anos de idade.

Figura 3. Gráfico mostrando a distribuição dos 457 doentes com adenocarcinomas gástricos conforme faixa etária e sexo, subdivididos em decênios.

Figura 4. Gráfico mostrando a distribuição dos 457 doentes com adenocarcinomas gástricos conforme a idade dividida em quartis.

3.1 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os doentes:

1. Previamente diagnosticados ou tratados de doenças oncológicas;
2. com doença residual ao final da cirurgia;
3. com metástase linfonodal além do nível II, conforme a JGCA^{15,16};
4. com disseminação metastática peritoneal, hematogênica ou linfonodal à distância^{8,15,16};
5. falecidos no período perioperatório ou nos primeiros 30 dias após a cirurgia por complicações cirúrgicas ou clínicas;

6. com seguimento oncológico menor que seis meses ou segundo tumor primário, confirmado por biópsia, diagnosticado no seguimento oncológico;
7. com documentação anatomopatológica incompleta; e,
8. operados com recidiva de câncer no estômago remanescente.

3.2 Métodos

Todos os doentes foram diagnosticados previamente à cirurgia por meio de endoscopia digestiva alta e biópsia que confirmou o AG.

3.2.1 Estagiamento

Para o estagiamento clínico pré-operatório foram utilizados os seguintes exames: endoscopia digestiva alta, ultrassonografia ou tomografia abdômino-pélvica e radiografia do tórax. Pacientes que apresentavam lesões tumorais estagiadas como *Borrmann* III ou IV; massa palpável; nódulo de *Virchow*; nódulo da Irmã Maria José; ou nódulo de *Irish*, foram submetidos à videolaparoscopia estagiadora.

O estagiamento intraoperatório, utilizou os critérios da JGCA^{15,16}, empregou técnica visual e palpatória, e foi determinante na indicação da cirurgia com intenção curativa^{5,6,15,16}. Foram avaliados os seguintes parâmetros: comprometimento tumoral da serosa e de estruturas adjacentes;

metástases hepáticas; metástases peritoneais; e metástases linfonodais perigástricas e à distância. O **anexo 3** mostra a classificação para estadiamento intraoperatório, conforme a JGCA^{15,16}.

3.2.2 Procedimento cirúrgico

A classificação da localização do tumor no estômago seguiu os critérios da JGCA^{15,16} e foi indicativa do procedimento cirúrgico a ser realizado. Os tumores que comprometiam o terço distal foram submetidos à gastrectomia subtotal e os proximais à gastrectomia total. Os tumores que comprometiam o terço médio foram submetidos à gastrectomia subtotal ou total, na dependência da distância da borda proximal do tumor até a junção esofagogástrica (JEG). Quando a distância era menor que 5cm da JEG, segundo o relato endoscópico e a avaliação intra-operatória, indicou-se rotineiramente a gastrectomia total. Quando o tumor comprometia a cárdia, conforme os tipos I e II da classificação de *Siewert*³⁰⁸, realizou-se a esofagectomia distal associada à gastrectomia total.

A linfadenectomia realizada foi realizada com base na localização do tumor no estômago, removendo os linfonodos do nível I e nível II, conforme os critérios japoneses^{15,16}; do estadiamento intraoperatório, utilizando como critério as orientações fornecidas pela JGCA^{15,16}; e das condições clínicas do doente. Facultou-se ao cirurgião a realização de linfadenectomia do nível I estendida às estações 7, 8 e 9, quando havia

suspeita de câncer precoce, conforme avaliação endoscópica; nos pacientes septuagenários ou octogenários; e, com Índice de Massa Corporal menor que 18 Kg/m² (Organização Mundial da Saúde)³⁰⁹.

A cirurgia foi considerada R0 quando ao término do procedimento propiciou ausência de resíduo tumoral macroscópico e microscópico. A cirurgia foi definida como radical quando propiciou linfadenectomia um nível acima do comprometimento linfonodal metastático e margens livres de doença, vistos na avaliação anatomopatológica durante o ato operatório. A cirurgia foi considerada como tendo intenção curativa quando o cirurgião realizou cirurgia radical e o estagiamento intra-operatório não demonstrava disseminação hematogênica, peritoneal ou linfonodonal à distância. A Tabela 2 mostra a lista de cirurgias radicais em cânceres localmente avançados realizadas com intenção curativa no SCAP, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2005.

A gastrectomia subtotal consistiu na remoção de três quartos a quatro quintos do estômago. A gastrectomia total consistiu da extirpação de todo o órgão, associada ao esôfago distal. A esofagogastrectomia abdominal consistiu na gastrectomia total associada à esofagectomia abdominal. A bursectomia, ou seja, ressecção do folheto anterior do mesocólon e da cápsula pancreática, conforme descrita por Maruyama et al.³¹⁰, foi realizada rotineiramente nos pacientes que apresentavam comprometimento seroso posterior. A preservação pancreática ou esplênica, ou ambas, foi realizada

quando da inexistência de invasão direta destes órgãos e de linfonodos ao longo da artéria esplênica e do hilo esplênico.

Tabela 2 – Distribuição das 457 cirurgias com intenção curativa operados no HC I, INCA, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2005 para o adenocarcinoma gástrico avançado

Cirurgia no Estômago	Nº Cirurgias Realizadas	%
Esofagogastrectomia D1*	11	2,4
Esofagogastrectomia D2**	19	4,2
Gastrectomia Subtotal D1*	99	21,7
Gastrectomia Subtotal D2**	202	44,2
Gastrectomia Total D1*	30	6,6
Gastrectomia Total D2**	96	21,0
Total	457	100

* Linfadenectomia do nível I + estações 7,8 e 9, conforme a classificação japonesa^{15,16}.

** Linfadenectomia do nível II, conforme a classificação japonesa^{15,16}.

Foram realizadas cirurgias ampliadas a órgãos adjacentes quando havia comprometimento direto. A Tabela 3 mostra a lista de cirurgias curativas em cânceres localmente avançados que invadiam diretamente outros órgãos, conforme a classificação TNM, realizadas com intenção curativa no SCAP no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2005.

Todas as cirurgias na coorte foram consideradas R0, radicais, e com intenção curativa, isto é, toda doença no sítio cirúrgico foi extirpada, com margens livres de neoplasia a congelação, linfadenectomia estendida e não foram observadas metástases peritoneais, locais, linfonodais à distância ou hematogênicas.

Tabela 3 – Distribuição das 16 cirurgias com intenção curativa por adenocarcinomas gástricos que infiltravam órgãos adjacentes operados no INCA, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2005

Cirurgia	Nº Cirurgias Realizadas
Gastrectomia Total D2** + Pancreatectomia Distal	3
Gastroduodenopancreatectomia D1	3
Gastrectomia Subtotal D1 + Colectomia	2
Gastrectomia Total D1 + Frenicectomia	1
Gastrectomia Total D1 + Segmentectomia Hepática	1
Gastrectomia Subtotal D2** + Segmentectomia Hepática	1
Gastrectomia Subtotal D1 + Segmentectomia Hepática	1
Gastrectomia Subtotal D1+ Enterectomia	1
Gastrectomia Total D2** + Colectomia	1
Gastrectomia Total D1 + Pancreatectomia Distal	1
Esofagogastrectomia D2** + Suprarrenalectomia Esquerda	1
Total	16

NOTA:

* Linfadenectomia do nível I + estações 7,8 e 9, conforme a classificação japonesa^{15,16}.

** Linfadenectomia do nível II, conforme a classificação japonesa^{15,16}.

3.2.3 Avaliação pós-operatória

Após o término da cirurgia, a peça cirúrgica foi aberta pelo patologista e apresentada ao cirurgião para averiguação. Posteriormente, o estômago presente na peça foi isolado, fixado em folha de isopor com agulhas e juntamente com o restante da peça imergido em solução tamponada de formol a 10%, por um período mínimo de 24 horas. Após a fixação, encaminhadas ao Departamento de Anatomia patológica do INCA.

Os dados referentes à cirurgia foram colhidos ao término do procedimento cirúrgico e no momento da alta hospitalar, de acordo com as normas do SCAP, e registrados no banco de dados prospectivo do Grupo de

Estômago. Posteriormente, foram colhidos dados retrospectivos referentes ao estudo anatomopatológico e às evoluções oncológicas dos enfermos, nos prontuários ou por meio de contato pessoal ou telefônico, com os doentes ou seus aparentados.

O seguimento foi realizado conforme as determinações do SCAP: consulta trimestral nos dois primeiros anos com exame clínico e laboratorial. Nesse período, foram solicitadas radiografias de tórax e ultrassonografias semestralmente. Do segundo ao quarto ano, os seguimentos oncológicos foram realizados semestralmente por meio de avaliações clínicas e de imagens. Após o quarto ano, o seguimento foi anual. Endoscopia digestiva alta foi solicitada a cada dois anos nas gastrectomias parciais.

Na coorte, a recidiva da doença foi diagnosticada conforme o sítio:

1. Peritoneal, pela presença de carcinomatose, determinada no exame físico (massas abdominais palpáveis) e exames de imagem como ultrassonografia ou tomografia abdominopélvica;
2. local, por endoscopia digestiva alta ou exames de imagem como ultrassonografia ou tomografia abdominopélvica;
3. linfonodal, na presença de linfonodomegalias palpáveis, por exame citológico com punção aspirativa por agulha fina. Em linfonodos intra-abdominais ou torácicos por meio de exames de imagem como tomografia abdominopélvica ou de tórax; e,

4. hematogênico, em órgãos internos, por radiografias de tórax (nos casos de metástases pulmonares), ultrassonografias abdominais (nos casos de metástases abdominais) e tomografias abdominais, pélvicas, torácicas e cranial, conforme a suspeita clínica. Quando localizadas na pele, foram submetidas à biópsias.

3.2.4 Fatores prognósticos estudados

Os fatores demográficos estudados foram o sexo e a idade. Os doentes foram divididos em três faixas etárias, a saber: menor ou igual a 54 anos; maior que 54 anos e menor que 68 anos; e maior ou igual a 68 anos; determinadas conforme os tercís da coorte.

As variáveis cirúrgicas estudadas foram: o tipo de gastrectomia, se esofagogastrectomia, total ou subtotal; a extensão da linfadenectomia, se D1 ou D2.

Os parâmetros anatomopatológicos macroscópicos estudados foram: a localização do tumor, dividida em proximal, médio e distal, baseada na classificação japonesa da JGCA^{15,16}; a classificação de *Borrmann*; a área tumoral (centímetros quadrados), determinada pela multiplicação entre o maior e menor diâmetro do tumor, categorizada conforme os tercís: menor que 24cm²; maior ou igual a 24cm² e menor que 42cm²; e maior ou igual a 42cm².

Os parâmetros anatomopatológicos microscópicos estudados foram: o nível de infiltração do tumor na parede gástrica, classificado em invasão muscular, subserosa, serosa, adiposa perigástrica e órgãos adjacentes; o grau de diferenciação celular tumoral; o número de linfonodos presentes no espécime cirúrgico, categorizados em tercís <25 linfonodos, ≥25 linfonodos e <37 linfonodos, e ≥37 de linfonodos encontrados; o número de linfonodos metastáticos, categorizados conforme a classificação TNM; e o grupamento por estágio, conforme a classificação TNM.

A invasão da gordura perigástrica foi confirmada microscopicamente no exame histopatológico, utilizando técnica padronizada para processamento do produto cirúrgico. Após inspeção, foi realizada pintura com tinta azul-de-metileno na superfície serosa e clivagem do espécime. Seguiu-se com cortes seriados perpendiculares à pequena curvatura e paralelos entre si. Por meio dessa técnica, foi possível estudar o comprometimento da serosa e da gordura perigástrica. A Figura 5 mostra a peça clivada sendo preparada para análise microscópica. A Figura 6 mostra a invasão macroscópica do tumor sobre a gordura perigástrica. A Figura 7 mostra a análise microscópica da invasão da serosa e da gordura perigástrica.

Foram analisadas as presenças de invasão angiolinfáticas e neurais no espécime cirúrgico. Definiu-se como invasão angiolinfática quando tumor comprometia a parede vascular venosa ou linfática, e/ou apresentava êmbolos metastáticos venosos ou linfáticos. Definiu-se como

invasão neural quando o tumor comprometia a bainha nervosa ou nervos perigástricos.

Figura 5. Peça clivada utilizando técnica de cortes paralelos entre si e perpendiculares à pequena curvatura ou grande curvatura. Propicia análise da invasão do tecido perigástrico e serosa.

Figura 6. Infiltração do tumor na serosa e tecido adiposo perigástrico.

Figura 7. Infiltração microscópica do tumor sobre o tecido adiposo perigástrico (A e B) e serosa (C e D). A) Adenocarcinoma gástrico pouco diferenciado (perda da formação glandular), HE, x100; B) Adenocarcinoma gástrico pouco diferenciado com evidente invasão do tecido adiposo perigástrico HE, x100; C) Adenocarcinoma gástrico pouco diferenciado com tumor gástrico restrito à serosa, HE, x100; D) Adenocarcinoma gástrico pouco diferenciado com tumor restrito à serosa, HE, x200.

3.2.5 Metodologia aplicada ao estudo da invasão da gordura adjacente

Para determinar se a invasão do mesogástrio (grande e pequeno omento ou tecido adiposo posterior) representa uma variável prognóstica independente, foram estudados os casos com comprometimento da serosa, confirmados por análise histopatológica, os tumores pT3, conforme a classificação AJCC.

Foram estudados 354 (77,5%) casos estagiados como pT3. Houve predomínio do sexo masculino, com 208 casos (58,8%), e 146 (41,2%) casos do sexo feminino. A média de idade foi de 60 ± 12 , variando de 24 anos a 88 anos.

Foram então divididos em dois grupos: comprometimento seroso exclusivo, quando o tumor restringia-se à serosa, definido nesse estudo como pT3a, com 89 (25,1%) casos, Figura 7 (C e D); e comprometimento seroso associado ao tecido mesogástrico (grande e pequeno omento ou tecido adiposo posterior), quando além de comprometerem a serosa infiltravam a gordura do pequeno omento, grande omento ou tecido adiposo posterior, definido nesse estudo como pT3b, referentes a 265 (74,9%) casos, Figura 7 (A e B). Nesses grupos foram comparadas as sobrevidas e estudadas as variáveis demográficas, cirúrgicas e anatomopatológicas.

3.2.6 Metodologia aplicada ao estudo da recidiva nos pacientes pT3

Para determinar se a recidiva ocorre em taxas e padrões diferentes nos tumores que comprometem a serosa *versus* a serosa mais o tecido mesogástrico, foram comparadas as taxas de recidivas globais, peritoneais, locais, linfonodais e hematogênicas nos grupos pT3a e pT3b.

3.2.7 Metodologia aplicada à comparação entre cânceres avançados

Para determinar se o prognóstico dos portadores de câncer localmente avançado difere, conforme o nível de infiltração do tumor na parede gástrica, foram formados cinco grupos, utilizando como base a classificação AJCC para o nível de infiltração tumoral. Os tumores foram divididos em pT2a, pT2b, pT3a*, pT3b* e pT4.

Totalizaram 457 casos. Foram avaliados 86 (18,8%) casos de pT2, sendo 55 (12%) pT2a e 31 (6,8%) pT2b. Nos pT2a havia 29 (52,7%) homens e 26 (47,3) mulheres com média de idade de 58 ± 12 anos, variando de 26 a 76 anos. Nos pT2b encontraram-se 17 (54,8%) homens e 14 (45,2%) mulheres, com média de idade de 61 ± 13 anos, variando de 31 a 81 anos. Foram avaliados 16 (3,5%) casos de pT4. Nesses pacientes houve predomínio do sexo masculino com 11 casos e seis mulheres. A média de idade foi de $62,4 \pm 9$ anos, variando de 34 a 74 anos.

Foram comparadas as sobrevidas em 5 anos entre os seguintes doentes, categorizados conforme o nível de infiltração tumoral:

1. Da muscular própria (pT2a) *versus* aqueles com infiltração da subserosa (pT2b);
2. da subserosa (pT2b) *versus* os com infiltração exclusiva da serosa (pT3a*);

3. exclusiva a serosa (pT3a*) *versus* aqueles com infiltração da serosa associada ao tecido mesogástrico (pT3b*, pequeno e grande omento ou gordura posterior);

4. da subserosa (pT2b) *versus* aqueles que apresentavam infiltração da serosa associada ao tecido mesogástrico (pequeno e grande omento ou posterior, pT3b*);

5. da subserosa (pT2b) *versus* aqueles com invasão dos órgãos adjacentes (pT4); e,

6. da serosa associada ao tecido mesogástrico (pT3b*, pequeno e grande omento ou posterior) *versus* aqueles com invasão dos órgãos adjacentes (pT4).

3.3 Metodologia estatística

Os dados obtidos no presente estudo foram analisados, através dos programas SPSS versão 8 e EpiInfo 2008, utilizando-se:

1. Análise descritiva da amostra, através de distribuição de frequências simples e percentuais, quartis, tercis, medianas, médias aritméticas, desvios padrões (DP) e intervalos de confiança (IC);

2. testes não paramétricos de Qui-quadrado, corrigido para Yates e teste exato de Fisher, de modo bicaudal;

3. método de Kaplan-Meier para análise de sobrevivência, aplicando-se o teste de Log Rank para comparação das curvas de sobrevida. Óbitos não oncológicos não foram censurados;

4. método de *Cox Proportional Hazards* para análise multivariada dos fatores prognósticos. *Harzard ratio* pelo teste Z; e,

5. o nível de significância de 5% de probabilidade. As variáveis sem significância foram assinaladas com a sigla NS e as com significância foram assinaladas com asterisco.

4. RESULTADOS

4.1 Invasão da gordura perigástrica como fator prognóstico independente

Todos os doentes pT3 foram seguidos conforme a rotina do SCAP por um tempo médio de 40 ± 25 meses. Dos 354 pacientes acompanhados, 159 (44,9%) faleceram, sendo que 16 (4,5%) sem evidências de recidiva ou doença oncológica, com predomínio nesses das causas infecciosas e cardíacas. A estimativa global de sobrevida em 5 anos foi de 54% dos casos, com média de 69 ± 2 meses (95% IC 33,9 a 74,7 meses). A Figura 8 apresenta a curva de sobrevida global nos doentes pT3.

Figura 8. Gráfico da curva de sobrevida de 354 pacientes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. Utiliza o método de Kaplan-Meier.

4.1.1 Fatores demográficos

A idade ($p=0,53$) e o sexo ($p=0,11$) não interferiram de maneira significativa no prognóstico dos pacientes com invasão da serosa. As Figuras 9 e 10 e Tabelas 4 e 6 demonstram o valor prognóstico das variáveis demográficas nos pacientes com comprometimento seroso (pT3). As Tabelas 5 e 7 apresentam as correlações entre os casos com invasão da serosa e a demografia, e evidenciam que a idade ($p=0,57$) e o sexo ($p=0,34$) não determinaram alterações significativas entre os grupos: invasão restrita à serosa e invasão da serosa mais gordura adjacente.

4.1.1.1 Idade

Figura 9. Gráfico da curva de sobrevida conforme a idade. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3. A variável foi separada em tercís e categorizada em ≤ 54 anos, > 54 anos e < 68 anos, e ≥ 68 anos. A idade não interferiu de maneira significativa no prognóstico ($p=0,53$).

Tabela 4 – Análise da sobrevida de 338 casos com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3, organizados conforme a idade, subdividida em tercís. Dezesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

Idade	n ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
≤ 54 anos	112	33,1%	45	67	59,8	69,4	4,8	59 a 78	56%
> 54 e < 68 anos	112	33,1%	47	65	58	71,3	4,6	62 a 80	57%
≥ 68 anos	114	33,8%	51	63	55,2	67,3	4,7	58 a 76	45%
TOTAL	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank=1,25; Graus de Liberdade (GL)=2; p=0,53, (NS).

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

Tabela 5 – Distribuição da idade, em tercís, nos tumores estagiados como pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

Idade em tercís	n ¹	%	Serosa ²	%	Gordura ³	%
≤ 54 anos	120	33,9	33	37,1	87	32,8
> 54 e < 68 anos	115	32,5	30	33,7	85	32,1
≥ 68 anos	119	33,6	26	29,2	93	35,1
TOTAL	354	100	89	100	265	100

NOTA: Qui-quadrado = 1,0948; GL = 2; p=0,57 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.1.1.2 Sexo

Figura 10. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme o sexo. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Não houve diferença significativa de prognóstico entre o sexo feminino e o masculino (p=0,11).

Tabela 6 – Análise da sobrevida de 338 casos com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸,divididos conforme o sexo. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

Sexo	n¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média²	DP³	95% IC⁴	5 anos⁵
Masculino	200	59,2	93	107	53,5	66	3,5	59 a 72	50%
Feminino	138	40,8	50	88	63,7	73,4	4,2	65 a 81	60%
TOTAL	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank=2,53; GL=1; p=0,11 (NS).

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

Tabela 7 – Distribuição dos tumores estagiados como pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente, conforme o sexo

Sexo	n¹	%	Serosa²	%	Gordura³	%
Masculino	208	58,8	48	53,9	160	60,4
Feminino	146	41,2	41	46,1	105	39,6
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA: Qui-quadrado = 0,8915; GL = 1; p=0,34 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.1.2 Fatores cirúrgicos

Houve uma distribuição homogênea entre a cirurgia realizada e a extensão da linfadenectomia. A Tabela 8 apresenta as diferenças de frequência entre a extensão da gastrectomia e a linfadenectomia, não havendo diferença significativa entre os grupos (p=0,19).

Tabela 8 – Correlação entre gastrectomia realizada e linfadenectomia em tumores estagiados como pT3⁸

Cirurgia realizada	n¹	%	D1²	%	D2³	%
Gastrectomia subtotal	233	65,8	79	69,9	154	63,9
Gastrectomia total	99	28	25	22,1	74	30,7
Esofagogastrectomia	22	6,2	9	8	13	5,4
Total	354	100	113	100	241	100

NOTA: Qui-quadrado = 3,2659; GL = 2; p=0,19 (NS).

¹ n = Número de casos.

² D1 = Linfadenectomia do nível 1 da classificação japonesa^{15,16}.

³ D2 = Linfadenectomia dos níveis 1 e 2 da classificação japonesa^{15,16}.

Quanto ao prognóstico, as variáveis cirúrgicas: tipo cirúrgico ($p=0,31$) e extensão da linfadenectomia ($p=0,15$); não alteraram significativamente a expectativa de sobrevivência em 5 anos. As Figuras 11 e 12 demonstram o prognóstico em 5 anos, conforme o tipo de cirurgia e a extensão da linfadenectomia, respectivamente. As Tabelas 9 e 11 descrevem as expectativas de sobrevida para o tipo de cirurgia e linfadenectomia nos portadores de AG estagiados como pT3⁸, respectivamente.

4.1.2.1 Cirurgia

Figura 11. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme o tipo de gastrectomia realizada. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Demonstra que a cirurgia realizada não interferiu no prognóstico ($p=0,31$).

Quando comparadas as frequências dos tumores com invasão restrita à serosa à daqueles com invasão da serosa mais gordura perigástrica, conforme à cirurgia, o nível de infiltração do tumor não se associou com a realização de cirurgias mais extensas ($p=0,39$), Tabela 10.

Tabela 9 – Análise da sobrevida, conforme à cirurgia gástrica realizada, em portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

<i>Cirurgia</i>	<i>n</i> ¹	%	<i>Óbitos</i>	<i>Vivos</i>	%	<i>Média</i> ²	<i>DP</i> ³	<i>95% IC</i> ⁴	<i>5 anos</i> ⁵
Gastrectomia subtotal	226	66,9	100	126	55,7	67,5	3,3	61 a 74	52%
Gastrectomia total	90	26,6	32	58	64,4	76,6	5,2	66 a 86	58%
Esofagogastrectomia	22	6,5	11	11	50	47,4	6,2	25 a 59	51%
Total	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank=2,33; GL=2; p=0,31 (NS).

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

Tabela 10 – Distribuição do tipo de cirurgia gástrica realizada nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸ separados entre aqueles com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

<i>Tipo de Cirurgia</i>	<i>n</i> ¹	%	<i>Serosa</i> ²	%	<i>Gordura</i> ³	%
Gastrectomia subtotal	233	64,5	62	69,7	171	64,5
Gastrectomia total	99	28,3	24	27	75	28,3
Esofagogastrectomia	22	6,2	3	3,3	19	7,2
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA: Qui-quadrado = 1,8566; GL = 2; p=0,39 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.1.2.2 Linfadenectomia

A realização de linfadenectomia estendida (D2), implicou em ganho de sobrevida nos portadores de AG estagiados como pT3, porém, não de forma significativa, do ponto de vista estatístico (p=0,15). A frequência dos tumores com invasão restrita à serosa *versus* à daqueles com invasão da serosa mais gordura perigástrica, não se correlacionou com a realização de linfadenectomias mais extensas, Tabela 12, visto que não foi observado diferença significativa entre os grupos (p=0,61).

Figura 12. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme a linfadenectomia realizada. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Demonstra que a extensão da linfadenectomia^{15,16} (p=0,15) não interferiu significativamente no prognóstico.

Tabela 11 – Análise da sobrevida, conforme a extensão da linfadenectomia^{15,16}, nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

Linfadenectomia ^{15,16}	n ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
D1 ⁶	108	31,9	45	63	58,3	59,1	4,3	50 a 67	43%
D2 ⁷	230	68,1	98	132	57,3	71,4	3,2	59 a 96	57%
Total	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank=1,99; GL=1; p=0,15 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Média de sobrevida em meses.

³ DP = Desvio Padrão.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

⁶ D1 = Linfadenectomia exclusiva do nível 1 da classificação japonesa^{15,16}.

⁷ D2 = Linfadenectomia dos níveis 1 e 2 da classificação japonesa^{15,16}.

Tabela 12 – Distribuição da extensão da linfadenectomia, conforme a classificação japonesa^{15,16}, nos tumores estagiados como pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente.

Extensão da Linfadenectomia ^{15,16}	n ¹	%	Serosa ²	%	Gordura ³	%
D1 ⁴	113	31,9	26	29,2	87	32,8
D2 ⁵	241	68,1	63	70,8	178	73,9
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA: Qui-quadrado = 0,2519; GL = 2; p=0,61 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

⁴ D1 = Linfadenectomia exclusiva do nível 1 da classificação japonesa^{15,16}.

⁵ D2 = Linfadenectomia dos níveis 1 e 2 da classificação japonesa^{15,16}.

4.1.3 Fatores anatomopatológicos macroscópicos

Dentre os fatores anatomopatológicos macroscópicos examinados, foi significativo para a sobrevivência do doente a localização do tumor no terço médio do estômago ($p=0,04$), Figura 13 e Tabela 13. O fator que se correlacionou significativamente com a invasão da gordura perigástrica foi a área tumoral (cm^2), $p=0,002$, Tabela 18.

4.1.3.1 Localização do tumor no estômago

Figura 13. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme a localização do tumor no estômago. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Demonstra que a localização do tumor no estômago interferiu no prognóstico ($p=0,04$).

Tabela 13 – Análise da sobrevida nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸, conforme a localização do tumor no estômago. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

Localização	n ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
Distal	147	43,4	67	80	54,4	65,2	4,1	57 a 73	48%
Médio	109	32,3	36	73	66,9	78,6	4,9	68 a 115	63%
Proximal	82	24,3	40	42	51,2	63,5	5,1	53 a 73	50%
Total	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank = 6,04; GL = 2; $p=0,04^*$.

¹ n = Número de casos.

² Média de sobrevida em meses.

³ DP = Desvio Padrão.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

Tabela 14 – Distribuição dos tumores conforme a localização predominante no estômago dos adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

Localização predominante do tumor no estômago	n ¹	%	Serosa ²	%	Gordura ³	%
Terço Distal	154	43,5	42	47,2	112	42,3
Terço Médio	114	32,2	29	32,6	85	32,1
Terço Proximal	86	43,5	18	20,2	68	25,6
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA: Qui-quadrado = 1,1874; GL = 2; p=0,55 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.1.3.2 Classificação de *Borrmann*²⁰⁰

Seis (1,6%) tumores pT3 (AJCC)⁸ foram definidos macroscopicamente como cânceres precoces e estagiados como *Borrmann*¹⁶ 0. Não ocorreu óbito nesse grupo. Análise na Figura 14 e Tabela 15. A correlação entre a classificação de *Borrmann*²⁰⁰ e a infiltração foi realizada na Tabela 16, e demonstrou não ser significativa (p=0,64).

Figura 14. Gráfico da curva de sobrevivência em 5 anos conforme a classificação de *Borrmann*²⁰⁰. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Demonstra que a classificação de *Borrmann*²⁰⁰ não interferiu no prognóstico (p=0,20).

Tabela 15 – Análise da sobrevida dos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸ conforme a classificação de *Borrmann*²⁰⁰. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

<i>Borrmann</i> ²⁰⁰	<i>n</i> ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
0	6	1,7	-	-	-	-	-	-	-
I	9	2,7	4	5	55,5	89,9	11,4	67 a 112	88%
II	109	32,2	46	63	57,8	69,5	4,6	60 a 78	54%
III	165	48,9	67	98	59,3	69,2	4,0	61 a 77	51%
IV	36	10,7	18	18	50%	62,3	8,0	46 a 78	43%
V	13	3,8	8	5	38,4	50,2	8,5	33 a 66	51%
Total	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank = 7,21; GL = 5; p=0,20 (NS).

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

Tabela 16 – Distribuição de acordo com a classificação de *Borrmann*²⁰⁰ em tumores pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura perigástrica.

Classificação de <i>Borrmann</i> ²⁰⁰	<i>n</i> ¹	%	Serosa ²	%	Gordura ³	%
<i>Borrmann</i> localizado (0, I e II)	128	36,2	34	38,2	94	35,5
<i>Borrmann</i> infiltrativo (III, IV e V)	226	63,8	55	61,8	171	64,5
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA: Qui-quadrado = 0,2152; GL = 1; p=0,64 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.1.3.3 Área Tumoral

Quando dividida em tercís, a área tumoral não apresentou diferença significativa na expectativa de sobrevida em 5 anos nos pacientes portadores de AG do tipo pT3⁸ (p=0,55), conforme a Figura 15 e Tabela 17. Todavia, quanto maior a área tumoral, maior a probabilidade de invasão da gordura perigástrica (p=0,002), como demonstrado nas Tabelas 18, 19 e 20. Quando comparados tumores com mais de 24cm² de área, não houve diferença significativa (Tabela 21).

Figura 15. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme a área tumoral (cm^2), categorizados em tercís $< 24\text{cm}^2$; $\geq 24\text{cm}^2$ e $< 42\text{cm}^2$; e $\geq 42\text{cm}^2$. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Demonstra que a área tumoral ($p=0,55$) não interferiu no prognóstico.

Tabela 17 – Análise da sobrevida conforme a área tumoral (cm^2), distribuída em tercís, nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

Área tumoral (cm^2)	n ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
$< 24\text{cm}^2$	111	32,8	44	67	60,3	71,8	4,6	62 a 81	57%
$\geq 24\text{cm}^2$ e $< 42\text{cm}^2$	107	31,7	49	58	54,1	66,4	4,9	56 a 76	51%
$\geq 42\text{cm}^2$	120	35,5	50	70	58,3	69,9	4,6	60 a 79	53%
Total	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank=1,18; GL=2; $p=0,55$ (NS).

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

Tabela 18 – Distribuição em tercís da área tumoral (cm^2) nos pacientes estagiados como pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

Área tumoral (cm^2)	n ¹	%	Serosa ²	%	Gordura ³	%
$< 24\text{cm}^2$	115	32,5	42	47,2	73	27,5
$\geq 24\text{cm}^2$ e $< 42\text{cm}^2$	113	31,9	24	27	89	33,6
$\geq 42\text{cm}^2$	126	35,6	23	25,8	103	38,9
Total	348	100	85	100	263	100

NOTA: Qui-quadrado = 12,0039; GL = 2; $p=0,002^*$.

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

Tabela 19 – Comparação entre casos com área tumoral (cm^2) $< 24\text{cm}^2$ versus $\geq 24\text{cm}^2$ e $< 42\text{cm}^2$ nos pacientes estagiados como pT3⁸ com invasão da restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

Área tumoral (cm^2)	n ¹	%	Serosa ²	%	Gordura ³	%
$< 24\text{cm}^2$	115	50,4	42	63,6	73	45,1
$\geq 24\text{cm}^2$ e $< 42\text{cm}^2$	113	49,6	24	36,4	89	54,9
Total	228	100	66	100	162	100

NOTA: Qui-quadrado = 6,4723; GL = 1; p=0,01*.

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita a serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

Tabela 20 – Comparação entre casos com área tumoral (cm^2) $< 24\text{cm}^2$ versus $\geq 42\text{cm}^2$ nos pacientes estagiados como pT3⁸ com invasão da restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

Área tumoral (cm^2)	n ¹	%	Serosa ²	%	Gordura ³	%
$< 24\text{cm}^2$	115	47,7	42	64,6	73	41,5
$\geq 42\text{cm}^2$	126	52,3	23	35,4	103	58,5
Total	241	100	65	100	176	100

NOTA: Qui-quadrado = 12,0039; GL = 1; p=0,001*.

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

Tabela 21 – Comparação entre casos com área tumoral (cm^2) $\geq 24\text{cm}^2$ e $< 42\text{cm}^2$ versus $\geq 42\text{cm}^2$ nos pacientes estagiados como pT3⁸ com invasão da restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

Área tumoral (cm^2)	n ¹	%	Serosa ²	%	Gordura ³	%
$\geq 24\text{cm}^2$ e $< 42\text{cm}^2$	113	47,3	24	51,1	89	46,4
$\geq 42\text{cm}^2$	126	52,7	23	48,9	103	53,6
Total	348	100	47	100	263	100

NOTA: Qui-quadrado = 0,3360; GL = 1; p=0,56 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.1.4 Fatores anatomopatológicos microscópicos

Dentre os fatores microscópicos histopatológicos examinados, foram significativos para a sobrevida: a invasão angiolinfática ($p=0,002$); a invasão neural ($p<0,000$); a infiltração da gordura perigástrica ($p<0,000$); a classificação pN⁸, ($p<0,000$); e o estadiamento anatomopatológico⁸, ($p<0,000$). Os fatores que se correlacionaram significativamente com a invasão da gordura perigástrica foram: a invasão neural ($p=0,003$); a classificação pN⁸ ($p<0,000$); e o grupamento por estágios pE⁸ ($p<0,000$).

4.1.4.1 Grau de diferenciação celular

O grau de diferenciação celular não interferiu no prognóstico, como demonstra a Figura 16 e Tabela 22, nem determinou maior invasão da gordura adjacente (Tabela 23).

Figura 16. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme o grau de diferenciação celular. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Demonstra que o grau de diferenciação celular ($p=0,66$) não interferiu no prognóstico.

Tabela 22 – Análise da sobrevida nos pacientes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸, conforme o grau de diferenciação celular. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

<i>Grau de diferenciação</i>	<i>n</i> ¹	%	<i>Óbitos</i>	<i>Vivos</i>	%	<i>Média</i> ²	<i>DP</i> ³	<i>95% IC</i> ⁴	<i>5 anos</i> ⁵
G2	135	39,9	63	72	53,3	67,6	4,1	59 a 75	55%
G3	203	60,1	80	123	60,5	70,7	3,6	63 a 77	53%
Total	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank = 0,19; GL = 1; p=0,66 (NS).

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

Tabela 23 – Distribuição conforme o grau de diferenciação celular, nos tumores estagiados como pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

<i>Grau de diferenciação tumoral</i>	<i>n</i> ¹	%	<i>Serosa</i> ²	%	<i>Gordura</i> ³	%
G2	140	39,5	40	44,9	100	37,7
G3	214	60,5	49	55,1	165	62,3
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA: Qui-quadrado = 2,4478; GL = 1; p=0,22 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.1.4.2 Invasão angiolinfática

Figura 17. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme a invasão angiolinfática. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Demonstra que a invasão angiolinfática interferiu no prognóstico (p=0,002).

Tabela 24 – Análise da sobrevida conforme a invasão angiolinfática nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

<i>Invasão angiolinfática</i>	<i>n</i> ¹	%	<i>Óbitos</i>	<i>Vivos</i>	%	<i>Média</i> ²	<i>DP</i> ³	<i>95% IC</i> ⁴	<i>5 anos</i> ⁵
Ausente	131	38,7	45	86	65,6	79,8	4,2	71 a 88	65%
Presente	207	61,3	98	109	52,6	61,4	3,3	54 a 68	45%
Total	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank=9,07; GL = 1; p=0,002*

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

Tabela 25 – Distribuição conforme a invasão angiolinfática nos tumores pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

<i>Invasão angiolinfática</i>	<i>n</i> ¹	%	<i>Serosa</i> ²	%	<i>Gordura</i> ³	%
Ausente	134	37,9	40	44,9	94	35,5
Presente	220	62,1	49	55,1	171	64,5
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA: Qui-quadrado = 2,1543; GL = 1; p=0,14 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.1.4.3 Invasão neural

Figura 18. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme a invasão neural. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Demonstra que a invasão neural interferiu no prognóstico (p<0,000).

Tabela 26 – Análise da sobrevida conforme a invasão neural, nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Dezesesseis casos foram censurados por óbitos não oncológicos.

<i>Invasão neural</i>	<i>n</i> ¹	%	<i>Óbitos</i>	<i>Vivos</i>	%	<i>Média</i> ²	<i>DP</i> ³	<i>95% IC</i> ⁴	<i>5 anos</i> ⁵
Ausente	136	40,2	45	91	66,9	60,4	4,1	72 a 88	66%
Presente	202	59,8	98	104	51,4	61	3,6	53 a 68	44%
Total	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank = 11,72; GL = 1; p<0,000*

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

Tabela 27 – Distribuição conforme a invasão neural nos tumores estagiados como pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

<i>Invasão neural</i>	<i>n</i> ¹	%	<i>Serosa</i> ²	%	<i>Gordura</i> ³	%
Ausente	140	39,5	47	52,8	93	35,1
Presente	214	60,5	42	47,2	172	64,9
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA: Qui-quadrado = 8,5471; GL = 1; p=0,003*.

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.1.4.4 Número de linfonodos no espécime cirúrgico

Figura 19. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme o número de linfonodos presentes no espécime cirúrgico, categorizados em tercís: <25 linfonodos; ≥25 linfonodos e <37 linfonodos; e ≥37 linfonodos. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Demonstra que o número de linfonodos no espécime crúrgico não interferiu no prognóstico (p=0,33).

Foram encontrados menos que 15 linfonodos no espécime cirúrgico em 25 (7,1%) casos. As Tabelas 28 e 29 mostram as distribuições entre os pT3⁸, conforme os tercís, quanto à sobrevida e a invasão da gordura, respectivamente.

Tabela 28 – Análise da sobrevida conforme o número de linfonodos, subdivididos em tercís, nos portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

<i>Linfonodos Totais</i>	<i>n</i> ¹	<i>%</i>	<i>Óbitos</i>	<i>Vivos</i>	<i>%</i>	<i>Média</i> ²	<i>DP</i> ³	<i>95% IC</i> ⁴	<i>5 anos</i> ⁵
>15 e < 25 linfonodos	109	32,2	50	59	54,1	61,4	4,8	51 a 70	50%
≥ 25 e < 37 linfonodos	112	33,1	47	65	58,0	61,6	3,5	54 a 68	51%
≥ 37 linfonodos	117	34,7	46	71	60%	75,7	4,4	67 a 84	58%
Total	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank=2,16; GL=2; p=0,33, (NS).

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

Tabela 29 – Distribuição conforme o número de linfonodos no espécime cirúrgico, subdivididos em tercís, nos tumores estagiados como pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

<i>Linfonodos Totais</i>	<i>n</i> ¹	<i>%</i>	<i>Serosa</i> ²	<i>%</i>	<i>Gordura</i> ³	<i>%</i>
>15 e < 25 linfonodos	114	32,2	32	36	82	30,9
≥ 25 e < 37 linfonodos	117	33,1	30	33,7	87	32,8
≥ 37 linfonodos	123	34,7	27	30,3	96	36,3
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA: Qui-quadrado = 1,2002; GL = 1; p=0,54 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.1.4.5 Infiltração da gordura perigástrica

Quando os tumores pT3⁸ invadem a gordura perigástrica, observou-se pior sobrevida, com menos de 50% dos casos vivos em 5 anos. Dentre os doentes com invasão restrita à serosa, 70% estavam vivos em 5 anos. A diferença de sobrevida entre os grupos foi significativa, p<0,000. A Figura 20 e Tabela 30 apresentam esses resultados.

Figura 20. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme a infiltração da gordura perigástrica. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Demonstra que a invasão da gordura perigástrica ($p<0,000$) interferiu significativamente no prognóstico.

Tabela 30 – Análise da sobrevida conforme a infiltração da gordura perigástrica nos pacientes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3 (AJCC)⁸. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

pT3	n ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
pT3a	85	25,1	24	61	71,7	83,7	5,0	73 a 93	70%
pT3b	253	74,9	119	134	52,9	64,1	3,2	57 a 70	48%
Total	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank=11,50; GL=1; $p<0,000^*$

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

4.1.4.6 Número de linfonodos metastáticos no espécime cirúrgico, conforme a classificação AJCC⁸

Os linfonodos metastáticos, quando classificados pelo TNM⁸, foram os fatores determinantes do estágio patológico final nos pacientes com AG. A classificação pN⁸ influenciou na sobrevida desses pacientes ($p<0,000$) e foi afetado de forma significativa pela infiltração da gordura

perigástrica ($p<0,000$). A Figura 21 e a Tabela 31 demonstram a influência dos linfonodos metastáticos na estimativa de sobrevida em 5 anos.

Figura 21. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme o número de linfonodos metastáticos, pN, presentes no espécime cirúrgico, categorizados conforme a classificação TNM⁸. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Demonstra que o número de linfonodos metastáticos, interferiu no prognóstico (p=0,000).

Tabela 31 – Análise da sobrevida conforme o número de linfonodos metastáticos no espécime cirúrgico, pN⁸, nos portadores de adenocarcinoma gástrico estagiados como pT3⁸, utilizando a classificação TNM⁸. Dezesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

<i>pN</i> ⁸	<i>N</i> ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
pN0	82	24,2	16	66	80,4	93,7	4,9	84 a 103	78%
pN1	136	40,2	58	78	57,3	70,8	4,1	62 a 78	57%
pN2	86	25,4	43	43	50%	58,8	5,3	48 a 69	40%
pN3	34	10,2	26	8	23,5	25,2	3,3	18 a 31	12%
Total	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank=72,44; Glib=3; p<0,000*

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

Estudando a distribuição dos pacientes, observou-se correlação direta entre o nível de infiltração do tumor e as metástases linfonodais. Dos doentes com infiltração restrita à serosa, 60% apresentaram metástases linfonodais. Dos casos com invasão da gordura adjacente ao estômago, mais de 80% apresentaram metástases linfonodais. A Tabela 32 demonstra a correlação entre invasão tumoral e metástases nodais.

As Tabelas 33, 34, 35, 36, 37 e 38 avaliam separadamente a correlação existente entre a classificação pN⁸ e a invasão restrita à serosa *versus* invasão da serosa mais gordura adjacente.

Tabela 32 – Distribuição dos tumores conforme o número de linfonodos metastáticos no espécime cirúrgico, pN⁸, nos pacientes pT3 com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

pN⁸	n¹	%	Serosa²	%	Gordura³	%
pN0	87	24,6	36	40,4	51	19,2
pN1	141	39,8	28	31,5	113	42,6
pN2	90	25,4	22	24,7	68	25,7
pN3	36	10,2	3	3,4	33	12,5
Total	354	100	85	100	265	100

NOTA: Qui-quadrado = 19,7068; GL = 3; p<0,000*.

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

Tabela 33 – Correlação entre pN0⁸ e pN1⁸ nos pacientes pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

pN⁸	n¹	%	Serosa²	%	Gordura³	%
pN0	87	38,2	36	56,3	51	31,1
pN1	141	61,8	28	43,8	113	68,9
Total	228	100	64	100	164	100

NOTA: Qui-quadrado = 11,2990; GL = 1; p<0,000*.

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

Tabela 34 – Correlação entre pN0⁸ e pN2⁸ nos pacientes pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

pN⁸	n¹	%	Serosa²	%	Gordura³	%
pN0	87	49,2	36	62,1	51	42,9
pN2	90	50,8	22	37,9	68	57,1
Total	177	100	58	100	119	100

NOTA: Qui-quadrado = 5,0156; GL = 1; p=0,02*.

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente

Tabela 35 – Correlação entre pN0⁸ e pN3⁸ nos pacientes pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

pN⁸	n¹	%	Serosa²	%	Gordura³	%
pN0	87	70,7	36	92,3	51	60,7
pN3	36	29,3	3	7,7	33	39,3
Total	123	100	36	100	84	100

NOTA: Qui-quadrado = 11,3609; GL = 1; p<0,000*.

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

Tabela 36 – Correlação entre pN1⁸ e pN2⁸, nos pacientes pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

pN⁸	n¹	%	Serosa²	%	Gordura³	%
pN1	141	61	28	56	113	62,4
pN2	90	39	22	44	68	37,6
Total	231	100	50	100	181	100

NOTA: Qui-quadrado = 0,4377; GL = 1; p=0,50 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

Tabela 37 – Correlação entre pN1⁸ e pN3⁸, nos pacientes pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

pN⁸	n¹	%	Serosa²	%	Gordura³	%
pN1	141	79,7	28	90,3	113	77,4
pN3	36	20,3	3	9,7	33	22,6
Total	177	100	36	100	141	100

NOTA: Qui-quadrado = 1,8992; GL = 1; p=0,16 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

Tabela 38 – Correlação entre pN2⁸ e pN3⁸, nos pacientes pT3⁸ com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

pN ⁸	n ¹	%	Serosa ²	%	Gordura ³	%
pN2	90	71,4	22	88	68	67,3
pN3	36	28,6	3	12	33	32,7
Total	126	100	25	100	101	100

NOTA: Qui-quadrado = 3,2448; GL = 1; p=0,07 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.1.4.7 Grupamento por estágio, pE⁸, nos pT3⁸

Por definição, o grupamento por estágio, pE⁸, em pacientes pT3⁸ é determinado pelos linfonodos metastáticos no espécime cirúrgico, e não ocorreu diferença entre o gráfico de sobrevida e as tabelas da classificação pN⁸. Mesmo assim, a Figura de sobrevida, a Tabela de sobrevida e a correlação com a infiltração da gordura adjacente são apresentadas abaixo.

Figura 22. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos conforme o grupamento por estágio, pE⁸. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 345 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸. Demonstra que o grupamento por estágio, pE⁸, interferiu no prognóstico (p<0,000).

Tabela 39 – Análise da sobrevida do grupamento por estágio, pE⁸ para os adenocarcinomas gástricos classificado como pT3⁸. Dezesesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

pE⁸	n¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média²	DP³	95% IC⁴	5 anos⁵
pE II	82	24,2	16	66	80,4	93,7	4,9	84 a 103	78%
pE IIIA	136	40,2	58	78	57,3	70,8	4,1	62 a 78	57%
pE IIIB	86	25,4	43	43	50	58,8	5,3	48 a 69	40%
pE IV	34	10,2	26	8	23,5	25,2	3,3	18 a 31	12%
Total	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank=72,44; GL=3; p<0,000*.

¹ n = Número de casos.

² Média de sobrevida em meses.

³ DP = Desvio Padrão.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos,

Tabela 40 – Distribuição dos tumores conforme o grupamento por estágio, pE⁸, nos pacientes com invasão restrita à serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

pE⁸	n¹	%	Serosa²	%	Gordura³	%
pE II	87	24,6	36	40,4	51	19,2
pE IIIA	141	39,8	28	31,5	113	42,6
pE IIIB	90	25,4	22	24,7	68	25,7
pE IV	36	10,2	3	3,4	33	12,5
Total	354	100	85	100	265	100

NOTA: Qui-quadrado = 19,7068; GL = 3; p<0,000*.

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.1.5 Análise multivariada

Tabela 41 – Análise multivariada dos fatores prognósticos significativos nos 354 pacientes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸

Fator prognóstico	Razão de risco	95% IC¹	Razão de z	p
Localização do tumor	0,93	0,76 a 0,95	-0,68	0,49
Invasão angiolinfática	1,22	0,85 a 1,75	1,12	0,25
Invasão neural	1,32	0,92 a 1,87	1,55	0,12
pT3⁸ (a/b)	0,63	0,41 a 0,95	-2,18	0,02
pN⁸	1,75	1,45 a 2,12	5,83	0,000

NOTA: Likelihood Ratio Test Qui Quadrado: 62,33; GL = 4 (p<0,000)*

¹ IC = Intervalo de Confiança em meses.

4.1.6 Análise bivariada dos fatores prognósticos independentes de sobrevida

Os linfonodos metastáticos apresentaram significância estatística ($p < 0,000$) de risco para mortalidade (razão de Z = 5,8). Foram considerados os fatores prognósticos independentes mais importantes. A invasão restrita à serosa, foi considerada fator de proteção (razão de Z = -2,1) e estatisticamente independente ($p = 0,02$). A análise bivariada, comparando o fator de risco e de proteção, é apresentada nas Figuras abaixo e Tabela 42.

Figura 23. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos de 82 pacientes pN0⁸ estagiados conforme a invasão restrita à serosa (pT3a) *versus* serosa mais gordura adjacente (pT3b). A linha tracejada central em preto representa a curva de sobrevida dos doentes pN0.

Figura 24. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos de 136 pacientes pN1⁸ estagiados conforme a invasão restrita à serosa (pT3a) *versus* serosa mais gordura adjacente (pT3b). A linha tracejada central em preto representa a curva de sobrevida dos doentes pN1⁸.

Figura 25. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos de 86 pacientes pN2⁸ estagiados conforme a invasão restrita à serosa (pT3a) *versus* serosa mais gordura adjacente (pT3b). A linha tracejada central em preto representa a curva de sobrevida dos doentes pN2⁸.

Figura 26. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos de 34 pacientes pN⁸ estagiados conforme a invasão restrita à serosa (pT3a) *versus* serosa mais gordura adjacente (pT3b). A linha tracejada central em preto representa a curva de sobrevida dos doentes pN⁸.

Tabela 42 – Análise bivariada entre pN⁸ e infiltração restrita à serosa (pT3a) ou serosa mais gordura adjacente (pT3b).

pN (AJCC) ⁸	Invasão	n ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
pN0	pT3a	34	41,4	5	29	85,2	99,9	5,7	88 a 111	83%
	pT3b	48	58,6	11	37	77	88,3	7,3	73 a 102	73%
	pN0	82	100	16	66	80,4	93,7	4,9	84 a 103	78%
pN1	pT3a	27	19,8	10	17	62,9	73,7	6,3	61 a 86	70%
	pT3b	109	80,2	48	61	55,9	69	4,6	59 a 78	54%
	pN1	136	100	58	78	57,3	70,8	4,1	62 a 78	57%
pN2	pT3a	21	24,4	7	14	66,7	53,9	5,8	42 a 65	56%
	pT3b	65	75,6	36	29	44,6	54,8	5,8	43 a 66	36%
	pN2	86	100	43	43	50	58,8	5,3	48 a 69	40%
pN3	pT3a	3	8	2	1	33,3	33	11	11 a 54	0%
	pT3b	31	92	24	7	22,5	24,4	3,9	17 a 31	13%
	pN3	34	100	26	8	23,5	25,2	3,3	18 a 31	12%
Total	-	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank=5,73; GL = 1; p=0,01*

n = Número de casos.

² Média de sobrevida em meses.

³ DP = Desvio Padrão.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos

4.2 Recidiva oncológica em pacientes pT3

A taxa de recidiva global foi de 42,3%, 150 casos. Conforme o sítio de recidiva foram: 68 (19,2%) casos de metástases peritoneais; 40 (11,2%) casos de recidivas linfonodais; 39 (11%) casos de recidivas pela via hematogênica; e 27 (7,6%) casos de recidivas locais. Em 109 (30,7%) casos ocorreram recidivas isoladas e o sítio isolado mais frequente foi o peritoneal, com 49 (13,8%) casos. O tempo mediano de sobrevida nos casos recidivados foi de 23,5 meses, variando de 6 a 114 meses. A sobrevida mediana após o diagnóstico de recidiva foi de quatro meses. As Figuras 27, 28, 29 e 30 descrevem as recidivas conforme os sítios onde ocorreram. A comparação com invasão do mesogástrio é apresentada na Tabela 43.

A recaída peritoneal foi a mais frequente. Após o diagnóstico, os doentes foram encaminhados para tratamento paliativo no Hospital do Câncer IV (HC IV). O tempo mediano de sobrevida foi de 24 meses, variando de 8 a 114 meses, o intervalo livre de doença mediano foi de 20 meses e a sobrevida mediana após o diagnóstico foi de 4 meses. A Figura 27 apresenta a recidiva peritoneal conforme o número de casos e as associações com outras recidivas. A comparação com invasão do mesogástrio é apresentada na Tabela 44.

Figura 27. Apresentação dos casos com recidiva peritoneal.

A recaída local foi a menos frequente das recidivas. No momento do diagnóstico não foi mais possível realizar cirurgia de resgate, com persistência de resíduo oncológico macroscópico ou microscópico ao término da cirurgia. Após a cirurgia, todos os casos foram encaminhados para a unidade de apoio (HC IV) para suporte oncológico paliativo. O tempo mediano de sobrevida foi de 24 meses, variando de seis a 91 meses, intervalo livre de doença mediano foi de 18 meses e sobrevida mediana após o diagnóstico de seis meses. A Figura 28 apresenta a recidiva gástrica conforme o número de casos e as associações com outras recidivas. A comparação com invasão do mesogástrio é apresentada na Tabela 45.

Figura 28. Apresentação dos casos com recidiva local.

A recaída linfonodal ocorreu mais frequentemente nos linfonodos abdominais, em regiões distantes da linfadenectomia D2. As recidivas foram consideradas irresssecáveis e encaminhadas para a unidade de apoio (HC IV) para suporte oncológico paliativo. O tempo mediano de sobrevida foi de 24 meses, variando de seis a 91 meses, intervalo livre de doença mediano foi de 20 meses e sobrevida mediana após o diagnóstico foi de quatro meses. A Figura 29 apresenta a recidiva linfonodal conforme o número de casos e as associações com outras recidivas. A comparação com invasão do mesogástrio é apresentada na Tabela 46.

Figura 29. Apresentação dos casos com recidiva linfonodal.

A recaída hematogênica ocorreu mais frequentemente no fígado e pulmão, e menos frequentemente no Sistema Nervoso Central e pele. Nesses casos, no momento do diagnóstico da recidiva, não havia *Performance Status* para a cirurgia de resgate ou quimioterapia paliativa. Todos foram encaminhados para o HC IV. O tempo mediano de sobrevida foi de 24 meses, variando de sete a 92 meses, o intervalo livre de doença mediano foi de 20 meses e sobrevida mediana após o diagnóstico da recidiva de quatro meses. A Figura 30 apresenta a recidiva hematogênica conforme o número de casos e as associações com outras recidivas. A comparação com invasão do mesogástrio é apresentada na Tabela 47.

Figura 30. Apresentação dos casos com recidiva hematogênica.

4.2.1 Recidiva global nos tumores estagiados como pT3⁸ com e sem invasão da gordura

Tabela 43 – Distribuição da recidiva global nos 354 doentes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸ com invasão da serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

<i>Recidiva oncológica global</i>	<i>n¹</i>	<i>%</i>	<i>Serosa²</i>	<i>%</i>	<i>Gordura³</i>	<i>%</i>
Sim	150	42,4	25	28,1	125	47,2
Não	204	57,6	64	71,9	140	52,8
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA: Teste Qui-Quadrado – corrigido (Yates) = 9,1668; p=0,002*

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.2.2 Recidiva peritoneal nos tumores estagiados como pT3⁸ com e sem invasão da gordura

Tabela 44 – Distribuição da recidiva do peritoneal nos 354 doentes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸ com invasão da serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

<i>Recidiva peritoneal</i>	<i>n¹</i>	<i>%</i>	<i>Serosa²</i>	<i>%</i>	<i>Gordura³</i>	<i>%</i>
Sim	68	19,2	11	12,4	57	21,5
Não	286	80,8	78	87,6	208	78,5
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA: Teste Qui-Quadrado – corrigido (Yates) = 3,5941; p=0,05*

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.2.3 Recidiva local nos tumores estagiados como pT3⁸ com e sem invasão da gordura

Tabela 45 – Distribuição da recidiva local nos 354 doentes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸ com invasão da serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

<i>Recidiva local</i>	<i>N¹</i>	<i>%</i>	<i>Serosa²</i>	<i>%</i>	<i>Gordura³</i>	<i>%</i>
Sim	27	7,6	2	2,2	25	9,4
Não	327	92,4	87	97,8	240	90,6
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA : Teste exato de Fisher; p=0,01*

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita a serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.2.4 Recidiva linfonodal nos tumores estagiados como pT3⁸ com e sem invasão da gordura

Tabela 46 – Distribuição da recidiva linfonodal nos 354 doentes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸ com invasão da serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

<i>Recidiva linfonodal</i>	<i>n¹</i>	<i>%</i>	<i>Serosa²</i>	<i>%</i>	<i>Gordura³</i>	<i>%</i>
Sim	40	11,3	10	11,2	30	11,3
Não	314	88,7	79	88,8	235	88,7
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA : Teste Qui-Quadrado – corrigido (Yates) = 0,0295; p=0,86 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.2.5 Recidiva hematogênica nos tumores estagiados como pT3⁸ com e sem invasão da gordura

Tabela 47 – Distribuição da recidiva pela via hematogênica nos 354 doentes com adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸ com invasão da serosa ou invasão da serosa mais gordura adjacente

<i>Recidiva hematogênica</i>	<i>N¹</i>	<i>%</i>	<i>Serosa²</i>	<i>%</i>	<i>Gordura³</i>	<i>%</i>
Sim	39	11	6	6,7	33	12,5
Não	315	89	83	89	232	87,5
Total	354	100	89	100	265	100

NOTA : Teste Qui-Quadrado – corrigido (Yates) = 1,5725; p=0,19 (NS).

¹ n = Número de casos.

² Serosa = Pacientes com invasão restrita à serosa.

³ Gordura = Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente.

4.3 Comparação da sobrevida em pacientes com adenocarcinomas gástricos avançados

Foram comparadas as sobrevidas entre pacientes pT2a, pT2b, pT3a*, pT3b* e pT4, entre si. Demonstraram a influência da invasão da gordura nos doentes com adenocarcinomas gástricos avançados e a eficácia do sistema TNM⁸ na avaliação da sobrevida.

Foi observado que a sobrevida naqueles com invasão do mesogástrio era sempre pior, quando comparado a daqueles sem invasão do mesogástrio, e semelhante àqueles com invasão de órgãos adjacentes. As Figuras e Tabelas abaixo apresentam estes resultados.

4.3.1 pT2a⁸ Versus pT2b⁸

Figura 31. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos comparando a sobrevida entre os pT2a⁸ versus pT2b⁸. Utiliza o método de Kaplan-Meier para estudar os 82 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2⁸.

Tabela 48 – Análise da sobrevida dos doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2a⁸ versus pT2b⁸

pT2 ⁸	n ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
pT2a	55	67	7	48	87,2	93,1	3,8	85 a 100	86%
pT2b	27	33	9	18	66,6	75,0	9,8	55 a 94	54%
Total	82	100	16	66	80,4	94,2	4,3	85 a 102	77%

NOTA: Teste de Log-Rank = 7,8; GL = 1; p=0,005*

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

4.3.2 pT2b⁸ Versus pT3a*

Os casos com invasão da subserosa (pT2b⁸), apresentam estimativa de sobrevida semelhante daqueles com invasão da serosa sem invasão da gordura (pT3a). A Figura 32 e a Tabela 49 apresentam estes resultados.

Figura 32. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos comparando a sobrevivência entre os pT2b⁸ versus pT3a*. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 116 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2b⁸ e pT3a*.

Tabela 49 – Análise da sobrevida dos doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2b⁸ comparados aos pT3a*

pT2b ⁸ / pT3a*	n ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
pT2b	27	23	9	18	66,6	75,0	9,8	55 a 94	54%
pT3a*	89	77	28	61	68,5	80,7	5	70 a 90	67%
Total	116	100	37	79	68,1	79,7	4,4	70 a 88	64%

NOTA: Teste de Log-Rank = 0,58 ; GL = 1; p=0,44 (NS).

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

4.3.3 pT3a* Versus pT3b*

Figura 33. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos comparando a estimativa de sobrevida entre os pT3a* versus os pT3b*. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 354 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸.

Tabela 50 – Análise da sobrevida dos doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3⁸ classificados como pT3a* e pT3b*. Dezesseis casos não foram censurados por serem óbitos não oncológicos

pT3 ⁸	n ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
pT3a*	85	25,1	24	61	71,7	83,7	5,0	73 a 93	70%
pT3b*	253	74,9	119	134	52,9	64,1	3,2	57 a 70	48%
Total	338	100	143	195	57,6	69,3	2,7	63 a 74	54%

NOTA: Teste de Log-Rank = 11,50; GL = 1; p=0,000*

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

4.3.4 pT2b⁸ Versus pT3b*

Pacientes com invasão da subserosa do estômago apresentaram sobrevida semelhante aos com invasão da serosa e mesogástrio. A Figura 34 e Tabela 51 apresentam estes resultados.

Figura 34. Gráfico da curva de sobrevida em 5 anos comparando a estimativa de sobrevida entre os pT2b⁸ versus pT3b*. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 280 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2b⁸ e pT3b*.

Tabela 51 – Análise da sobrevida entre doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2b⁸ versus pT3b*

pT2b ⁸ / pT3b*	n ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
pT2b	27	9,6	9	18	66,6	75	9,8	55 a 94	54%
pT3b*	253	90,4	119	134	52,9	64,1	3,2	57 a 70	48%
Total	280	100	128	152	54,2	65	3	59 a 71	48%

NOTA: Teste de Log-Rank = 0,92; GL = 1 p=0,33, NS

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

4.3.5 pT2b⁸ Versus pT4⁸

Não se observou diferença significativa na sobrevida em 5 anos entre os doentes com adenocarcinomas gástricos com invasão da subserosa (pT2b⁸) e aqueles com invasão de órgãos adjacentes (pT4⁸). A Figura 35 e Tabela 52 apresentam este resultado.

Figura 35. Gráfico da curva de sobrevida comparando a estimativa de sobrevida entre pT2b⁸ versus pT4⁸, utilizando o método de Kaplan-Meier, nos 43 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT2b⁸ e pT4⁸.

Tabela 52 – Análise da sobrevida em 5 anos de doentes portadores de adenocarcinoma gástrico estagiados como pT2b⁸ versus pT4⁸

pT2b ⁸ / pT4 ⁸	n ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
pT2b	27	62,7	9	18	66,6	75,0	9,8	55 a 94	54%
pT4	16	37,3	8	8	50	54,1	11,7	31 a 77	40%
Total	43	100	17	26	60,4	68,5	8	52 a 84	48%

NOTA: Teste de Log-Rank = 1,57, Glib = 1, p=0,20, NS

¹ n = Número de casos.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

² Média de sobrevida em meses.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

³ DP = Desvio Padrão.

4.3.6 pT3b* Versus pT4⁸

Pacientes com invasão da serosa e gordura adjacente (pT3b*) apresentaram sobrevida semelhante aos doentes estagiados como pT4⁸. A Figura 36 e Tabela 53 apresentam estes resultados.

Figura 36. Gráfico da curva de sobrevida comparando a estimativa de sobrevida entre pT3b* versus pT4⁸. Utiliza o método de Kaplan-Meier nos 269 doentes portadores de adenocarcinomas gástricos estagiados como pT3b* e pT4⁸.

Tabela 53 – Análise da sobrevida em 5 anos de doentes portadores de adenocarcinoma gástrico estagiados como pT3b* versus pT4⁸

<i>pT3b* / pT4⁸</i>	<i>n</i> ¹	%	Óbitos	Vivos	%	Média ²	DP ³	95% IC ⁴	5 anos ⁵
pT3b*	253	94%	119	134	52,9	64,1	3,2	57 a 70	48%
pT4	16	6%	8	8	50	54,1	11,7	31 a 77	40%
Total	269	100	127	142	52,7	63,8	3,1	57 a 69	47%

NOTA: Teste de Log-Rank = 0,70, Glib = 1, p=0,40, NS

¹ n = Número de casos.

² Média de sobrevida em meses.

³ DP = Desvio Padrão.

⁴ IC = Intervalo de Confiança.

⁵ Estimativa de sobrevida em 5 anos.

5. DISCUSSÃO

O AG é o quarto tumor em incidência no mundo¹ e o quinto em incidência no Brasil². Em nosso país, o ano de 2005 foi considerado um marco socioeconômico relacionado à área de saúde, pois, pela primeira vez na história, o câncer colorretal ultrapassou o câncer gástrico², fato só encontrado em países desenvolvidos, excetuando o Japão³¹¹.

Estima-se um declínio progressivo nas incidências do câncer gástrico no mundo e no Brasil^{2,59,60}. Apesar da diminuição gradativa na incidência, as taxas brutas do AG continuam a subir e mais de 1.100.000 novos casos da doença ocorrerão em 2010, porque em regiões de alta incidência da doença, como China, Índia e América do Sul a população continua crescendo e envelhecendo¹. Além disso, o câncer da cárdia^{312,313} e o linfoma gástrico^{314,315} apresentam aumento progressivo de incidência nos últimos anos, apesar de não serem os mais frequentes.

Independente da condição social e econômica de um país ou povo, a doença apresenta-se na maioria das vezes na forma avançada^{1,70,71,72,81,82}. Nos casos avançados, a cirurgia não possui o mesmo benefício terapêutico quando comparada ao câncer precoce, mesmo sendo o tratamento de escolha e a única capaz de propiciar cura^{6,7, 8,14,15,17}.

No período do estudo, entre janeiro de 1997 e dezembro de 2005, 1.345 casos de cânceres gástricos foram submetidos à cirurgia no INCA. O adenocarcinoma foi predominante e ocorreu em 96% dos casos operados. Foram considerados sem benefício de ressecção ou irresssecáveis 455 (33,8%) casos e 890 (66,2%) casos foram submetidos a extirpação tumoral. A cirurgia com intenção curativa foi realizada em 695 (51,6%) casos, desses, 174 (25%, ou seja, 174/695) eram tumores precoces, pT1. Os demais, 521 (75%, ou seja, 521/695) casos foram considerados cânceres avançados (pT2, pT3 ou pT4). A mortalidade operatória global foi de 63 (4,6%, ou seja, 63/1.345) casos, de 12 (2,6%, ou seja, 12/455) casos nos não ressecados e de 51 (5,7%, ou seja, 51/890) casos nos ressecados. Observamos que a mortalidade foi maior no grupo de doentes ressecados submetidos a cirurgias paliativas.

No presente estudo, quando relacionado aos 695 doentes submetidos a cirurgias com intenção curativa, a taxa de casos estagiados como pT3 foi de 50,9%, pT4 de 2,3% e pT2 de 11,7%. Esses dados revelam que a maioria dos doentes operados com intenção curativa em nosso meio apresenta comprometimento da serosa. Excetuando-se alguns estudos alemães^{53,71,72}, no Ocidente há nítido predomínio de cirurgias curativas em doentes que comprometem a serosa^{75,76,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88}.

O racional para tal fenômeno é que doentes com tumores precoces (pT1)^{12,46,53,62,63,64,76} ou intermediários (pT2)^{199,201,204,203,207,208,210,213}

são incomuns no Ocidente e aqueles com comprometimento de órgãos adjacentes (pT4)^{18,21,245,246,253,254,255} apresentam doença à distância ou alta morbidade e mortalidade operatória, sendo então pouco submetidos a cirurgias com intenção curativa.

A alta taxa de doentes sem benefício de ressecção ou irressecáveis, 33,8%, em nossa casuística é decorrente de diversos fatores e concorre com a literatura médica, que varia de 10% a 50%^{4,12,53,62,63,64,81,85,86,87,88,97}. O fator mais importante é o estágio avançado da doença no momento do diagnóstico, fato também encontrado por outros autores^{12,46,53,62,63,64,81,88}. A presença de carcinomatose peritoneal sem sinais de obstrução tumoral ou sangramento está relacionada à alta morbidade e mortalidade pós-operatória, com sobrevida inferior a seis meses^{8,15,51,157}.

Corroborar para o mau prognóstico o fato de exames pré-operatórios para estadiamento do câncer gástrico não conseguirem identificar doença miliar, quer seja peritoneal, hepática ou linfonodal, situação frequente em doentes com adenocarcinomas localmente avançados. A acurácia da ultrassonografia varia de 55,6% a 87%, tornando-se progressivamente maior na detecção de metástases peritoneais, linfonodais na artéria celíaca e região para aórtica, invasão do tumor na parede gástrica e ressecabilidade^{316,317,318,319}. A acurácia da tomografia computadorizada varia de 29% a 90%^{320,321,322,323,324,325,326}, tornando-se

progressivamente menor para metástases hepáticas, ressecabilidade, doença linfonodal, invasão da parede gástrica e metástases peritoneais.

Por essas razões, na ausência de contraindicações clínicas como ascite ou critérios de irressecabilidade, os doentes devem ser encaminhados para estagiamento intraoperatório, seguindo as regras da JGCA¹⁶. Essas condições tornam o cirurgião o principal responsável pela indicação do tratamento oncológico no adenocarcinoma do estômago³²⁷.

O predomínio do sexo masculino na nossa casuística, é evidente entre a quinta e sétima décadas de vida, assim como 75% dos doentes apresentaram mais de 50 anos, e 50% deles com mais de 62 anos. Demonstrando que essa doença acomete uma fase produtiva da vida, onde 50% dos doentes são homens e estão entre 50 e 70 anos de vida.

Em sua maioria, doentes com cânceres avançados, quando submetidos a cirurgias com intenção curativa, falecem por recidiva da doença^{257,258,259,260,262,263,271,272,280,281,288}. Esse fato é corroborado com os resultados apresentados, em que apenas 4,5% dos doentes evoluíram para óbito por causas não oncológicas.

5.1 Fatores Prognósticos

Quanto maior a invasão do tumor na parede gástrica e tecidos perigástricos, pior o prognóstico do doente.^{51,52,53,54} O rompimento da barreira serosa pelo tumor é considerado importante fator prognóstico independente^{157,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,184,185,187,188}. O peritônio que reveste o estômago é composto por uma camada de tecido semelhante ao endotélio de vasos linfáticos ou ao epitélio pavimentoso simples, com poros permissíveis para moléculas. Forma um obstáculo liso, que permite o deslizar constante das vísceras abdominais, graças a uma camada fina de líquido e a presença de microvilos, ricos em ácido hialurônico, que funcionam como lubrificantes^{136,137,138,139,140,141,142,152}. É tido como último empecilho a ser vencido pelo tumor antes de atingir a cavidade peritoneal^{33,328}.

O diagnóstico clínico e histopatológico de invasão da serosa é fácil de ser realizado³³, mas em um percentual pequeno de doentes pode ser difícil^{218,219,220}. Segundo Ichiyoshi et al.²¹⁸, 9,7% dos doentes S0 ou S1 apresentam expressão serosa, e por isso deve-se realizar inspeção cuidadosa da serosa. Segundo Matsusaska et al.²¹⁹, quando há expressão serosa microscópica, não diagnosticada clinicamente, os doentes apresentam sobrevida diferente daqueles que são histologicamente negativos. Nos casos duvidosos, pode ser utilizado anticorpo

anticitoqueratina para dirimir as dúvidas²²⁰. No presente estudo, o diagnóstico de todos os casos foi realizado com o método clássico de HE.

Nos doentes estagiados como pT3, não observamos valor prognóstico nos fatores demográficos. Vários autores consideram que a idade é fator prognóstico^{54,85,88,329,330,331,332}, alguns como variável independente de sobrevida^{75,80,174,333}. Outros que não apresenta valor prognóstico^{57,78,226,334,335,336,337,338}. Apesar da maior incidência em homens^{1,2,3,5,6,12}, estudos colocam o gênero como fator prognóstico^{81,88,208,275,333,339}, alguns como variável independente^{75,340} e outros sem valor prognóstico^{54,57,71,78,80,85,174,226,334,335,336,337,338}. Para Wu et al.²⁷⁷ e D'Angélica et al.²⁹², o sexo feminino prediz, de forma independente, a recidiva peritoneal e o masculino a recidiva locorregional.

A cirurgia realizada não impactou no prognóstico dos doentes pT3 ($p=0,31$). A realização de gastrectomia total ou parcial é dependente da localização do tumor e essas variáveis geralmente encontram-se entrelaçadas^{3,4,5,6,7,15,17}. Apesar de tumores proximais serem considerados de mau prognóstico e devem ser tratados com gastrectomia total ou esofagectomia proximal e gastrectomia total^{3,5,6,7,55,308,341,342}, dois estudos colocam a cirurgia como fator prognóstico^{54,88}, dois como variável independente^{75,343} e dois sem valor prognóstico^{208,338}. A localização do tumor no estômago pode determinar a ressecabilidade da doença^{18,255}. As gastrectomias parciais são realizadas pela escola japonesa^{9,10,15,16,17} e

indicadas de rotina no Ocidente^{3,4,5,7,12,14,46,53}. Estudos prospectivos da escola italiana não mostraram benefícios da gastrectomia total sobre a gastrectomia subtotal quanto à morbidade e sobrevida dos doentes^{343,344,345,346}.

A linfadenectomia D1 não determinou pior prognóstico ($p=0,15$). A mediana de linfonodos na peça foi de 30, sendo 22 na D1 e 35 na D2 ($p<0,000$). Os linfonodos da artéria celíaca, hepática e esplênica eram frequentemente removidos na linfadenectomia D1, que pode ser caracterizada como D1 *plus*. Na casuística de doentes pT3, 7,1% apresentavam menos que 15 linfonodos na peça e foram subestagiados. A linfadenectomia é considerada fator prognóstico^{54,85,278} independente de sobrevida^{208,225}. A recaída precoce do câncer está associada à linfadenectomia inadequada^{274,276} e quando incompleta, é preditiva de recidiva locorregional^{290,294,279,306}.

Estudos japoneses^{9,10,11,376} apresentaram sobrevida semelhante aos encontrados nesse trabalho e nos levaram a considerar que a linfadenectomia foi adequada. O valor da linfadenectomia é inquestionável, com forte corroboração da literatura^{3,4,5,6,7,14,15,16,17,51,53,54,181,225,239,240}, apesar de alguns autores negarem seu valor^{46,97}.

Em nosso estudo, os doentes cujos tumores comprometiam o terço médio apresentavam melhores prognósticos, com 63% de sobrevida

em 5 anos. Naqueles com tumores do terço distal ou proximal apresentaram sobrevidas semelhantes, 48% e 50%, respectivamente. Diversos autores consideram que a localização do tumor apresenta valor prognóstico^{27,54,75,78,88,207,208,225,290,333,337}, incluindo o próprio sistema TNM⁸. Outros estudos consideram variável prognóstica independente^{51,57,81,207,343}, e alguns trabalhos como sem valor prognóstico^{85,174,334,335,336,338}. Para Otsujii et al.²⁷⁸ e Takeuchi et al.²⁸⁵, a localização do tumor é um fator preditivo de recidiva sendo os tumores proximais pela via hematogênica e os distais na forma locorregional.

A classificação de *Borrmann*²⁰⁰ e a área tumoral não foram significativas para predizerem o prognóstico dos doentes. Apesar de controversa, autores propõem que a classificação de *Borrmann*²⁰⁰ seja considerada fator prognóstico^{71,75,174,208,217,333,334,337} de maneira independente^{51,57}. Para Kim et al., a classificação de *Borrmann*²⁰⁰ não apresenta valor prognóstico³³⁸. Outros autores associam a classificação de *Borrmann*²⁰⁰ a aumento da recidiva global^{280,281}.

Diversos estudos correlacionam o prognóstico dos doentes com o tamanho do tumor, usando metodologias e cortes variados. Alguns consideram que o tamanho do tumor é uma variável prognóstica^{54,71,80,88,208,217,334,335}, outros como variável independente de sobrevida^{53,78,299} e há ainda aqueles que acham não ter valor prognóstico^{174,226,337}.

O tamanho do tumor, medido pela multiplicação dos dois maiores diâmetros tumorais, em nosso estudo representado pela área tumoral, não determinou modificação do prognóstico ($p=0,55$). A maioria dos estudos utilizam como referência apenas o maior diâmetro tumoral, porém optamos por utilizar a área por ser mais representativa do tamanho tumoral. Por meio de análise univariada, vários autores consideram o tamanho do tumor como fator prognóstico^{54,71,80,88,208,217,334,335}. Por meio de análise multivariada, outros autores acreditam ser variável independente^{53,78,299}. Não foi encontrado valor prognóstico no tamanho do AG por alguns autores^{174,226,337}.

Outro tema controverso é o grau de diferenciação celular. Em nosso estudo, ele demonstrou não ter valor prognóstico. Porém, diversos autores consideram que o grau de diferenciação interfere no prognóstico^{29,35,54,75,88,174,206,217,218,278,280,234}, alguns consideram que apresenta valor prognóstico independente^{51,57,239,333}. Outros autores não encontraram valor prognóstico no grau de diferenciação celular^{71,208,334}. Porém, parece claro que o grau de diferenciação celular é uma variável preditora de recidiva peritoneal e hematogênica da doença^{270,271,283,287,291}.

A invasão angiolinfática foi prognosticadora de sobrevida ($p=0,002$). A invasão venosa é difícil de ser diagnosticada pelo método HE e necessita de colorações especiais para fibras elásticas. Por essa razão a invasão venosa foi considerada como invasão angiolinfática⁵. Porém a literatura médica a apresenta como invasão vascular ou angiolinfática,

linfática e venosa. A invasão vascular é considerada variável prognóstica de sobrevida em análise univariada^{199,214,249} e preditora de recidiva hematogênica^{275,282}. A invasão venosa é considerada fator prognóstico de sobrevida em análise univariada^{213,238,278} e multivariada^{28,208}. A invasão linfática é considerada fator prognóstico em análise univariada^{44,75,198,213,214,217,218,242,278,333}, multivariada^{235,226,299} e preditora de recidiva à distância²⁷⁴.

A invasão neural foi significativa para o prognóstico em nosso estudo ($p < 0,000$). Para Thinhang et al.³⁴⁷ a invasão neural ocorreu em 31% dos casos e é um fator prognóstico independente. Para Duraker et al.³⁴⁸ e Mori et al.³⁴⁹, a invasão neural apresenta valor prognóstico relacionado a sobrevida em análise univariada, porém depende do nível de infiltração do tumor e metástases linfonodais. Para Tanaka et al.³⁵⁰, a invasão neural se relaciona de maneira significativa com a metástase peritoneal. Para Takeno et al.³³⁶, a invasão neural não influi no prognóstico dos pacientes portadores de adenocarcinomas gástricos.

Previamente publicamos a importância que o número total de linfonodos no espécime cirúrgico exerce no AG. Observamos que nos doentes pT3, menos de 30 linfonodos se correlacionam com subestagiamento dos linfonodos metastáticos, porém sem impacto no prognóstico do doente³²⁷. No presente estudo, o número total de linfonodos não afetou o prognóstico dos doentes com adenocarcinomas gástricos que comprometeram a serosa ($p = 0,33$). O número de linfonodos na peça pode

ser afetado pela extensão da linfadenectomia realizada^{6,11,12,53,85,88,92,351} e forma de contagem dos linfonodos^{352,353}, porém, apenas para Lee et al.⁷⁷ foi significativo para sobrevida, em análise univariada.

5.2 Fatores Prognósticos Independentes

Diversos fatores estão associados ao prognóstico dos doentes pT3, como: a exposição microscópica^{218,219,220}, mínima (S1) ou grosseira (S2) do tumor na serosa^{15,37,217}; a forma volumétrica do tumor^{42,43,227}; a área de comprometimento tumoral na subserosa^{36,239} ou serosa^{34,220}; a área de comprometimento tumoral na serosa associada à citologia positiva^{35,38,39,229,230,231}; os fatores cirúrgicos como linfadenectomia D2^{16,17,180,181,240,241}, bursectomia⁴⁰, preservação esplênica^{159,174}, biópsias de metástases^{163,166} para-aórticas, e hipertermoquimioterapia^{231,243}; os fatores anatomopatológicos^{162,164,167,169,170,171,172,176,177,179,183,185,186}, microscópicos nucleares^{44,188}; os fatores genéticos^{161,175,187}, e os fatores angiogênicos^{160,165,168}. Nesses estudos, todos esses fatores foram considerados prognósticos e o comprometimento seroso foi independente.

A escola japonesa foi a primeira a descrever de forma padronizada que o comprometimento extenso da serosa determina mau prognóstico¹⁵. Essa avaliação deveria ser realizada durante a cirurgia, e faria parte do estagiamento intraoperatório. Pacientes estagiados clinicamente com invasão de órgãos adjacentes não eram candidatos à cirurgia D2.¹⁵

Esses estudos foram confirmados por outros autores^{37,217}. O novo estagiamento, que vigora até os dias atuais, aboliu esse método e passou a determinar que a citologia peritoneal deveria ser o fator prognóstico a ser estudado¹⁶. Apesar disso, diversos autores confirmam que o fator mais importante para a positividade da citologia é a presença de comprometimento seroso^{35,38,39,229,230,231}.

A influência que o comprometimento da serosa (pT3) exerce sobre o prognóstico do doente se deve primordialmente ao risco aumentado de células tumorais livres caírem no peritônio, se implantarem e darem origem a colônias metastáticas, fenômeno denominado carcinomatose peritoneal, que é estagiado como metástases à distância, ou seja, pEIV^{8,35,37,38,39,229,230,231,354,355,356,357,358,359}. A cavidade peritoneal apresenta uma área corpórea semelhante à pele¹¹⁸, banhada pelo líquido peritoneal¹⁴⁰, carreador das células tumorais que por fenômeno de esfoliação desprendem-se e dissipam-se para sítios abdominais distantes como epíplon, alças, mesentério, pelve, fundo de saco, ovários e outros órgãos revestidos pelo peritônio.

A extensão do comprometimento da serosa apresentou pontos de cortes variados e formas variadas de estudo, ora unidimensional, ora bidimensional. Conforme Haraguchi et al.³⁴, se exposição serosa foi maior que 6cm, a sobrevida em 5 anos foi menor que 13% e o risco foi maior de invasão de órgãos adjacentes. Segundo Habu et al.³⁶, nos tumores maiores

que 5cm, a sobrevida em 5 anos foi de 14%, decorrente da alta taxa de recidiva peritoneal. Para Baba et al.²³³, se a exposição serosa foi maior que 2cm, a sobrevida em 5 anos foi de 25,8%, sendo pior nos doentes com tumores infiltrativos. Conforme Abe et al.²²⁹, a sobrevida em 5 anos foi de 11,5% se invasão do tumor foi maior que 3cm e a quimioterapia adjuvante não afetou o prognóstico.

Conforme Kaibara et al.³⁹, se a área de invasão foi maior que 20cm² a sobrevida em 5 anos foi de 5%, se a citologia for positiva. Para Iitsuka et al.²³⁰, se a área de comprometimento da serosa foi maior que 30cm², 76% dos casos apresentaram citologia positiva. Segundo Liu³⁵, se a área de exposição da serosa foi maior que 20cm², a positividade da citologia foi de 56%. Para Ikeguchi et al.³⁸, se a área de exposição da serosa foi maior que 20cm², a positividade da citologia foi de 68%, porém a taxa de sobrevida em 5 anos destes doentes foi de 15,4%. Koga et al.²³¹ observaram que quando a exposição da serosa varia de 15cm² a 20cm², quase todos os doentes apresentavam citologia positiva e taxa de sobrevida em 5 anos de 13%.

Quando a citologia é positiva para células neoplásicas livres no peritônio, se estima péssimo prognóstico, na maioria das vezes^{354,355,356,357,358,359,360}. Esses dados confirmam o valor da exposição serosa como preditiva de citologia positiva e expõem que nem todos os doentes com citologia positiva irão evoluir com progressão de doença^{38,231}.

Realizamos estudo citológico em apenas 78 (21,7%, ou seja, 78/354) casos com comprometimento seroso (pT3). Encontramos positividade em dois (2,5%) casos. Durante o período do estudo modificamos a metodologia da pesquisa de células neoplásicas, com o objetivo de encontrar aquelas implantadas no peritônio. Tentamos identificar o implante microscópico através do estudo da bursa, como descrita por Maruyama et al.³¹⁰, que foi enviada separadamente para análise histopatológica. Foram estudadas 17 bursas e em nenhum caso foi identificado implante metastático.

Nossos resultados confirmam a baixa positividade da pesquisa de células neoplásicas através do estudo citológico do lavado peritoneal e exame microscópico da bursa⁴¹. Isso pode ocorrer pela incapacidade do exame citológico detectar mínima quantidade de células livres no peritônio^{361,362}. Para Bando et al.³⁶³, aproximadamente 50% dos doentes com doença peritoneal macroscópica e 5% daqueles sem doença peritoneal visível apresentaram citologia positiva. Esses fatos tornaram a citologia questionável quanto ao seu uso rotineiro³⁶⁴, apesar dos avanços nos últimos anos^{365,366,367}.

No presente estudo, a linfadenectomia não influenciou no prognóstico dos doentes. Porém, tumores que se expõem na serosa apresentam incidência maior de linfonodos metastáticos.³⁶⁸ Por essa razão a cirurgia pode influenciar no prognóstico desses doentes^{51,52,53,54,310,81}.

Segundo Isozaki et al.²⁴⁰, a linfadenectomia é mais efetiva nos doentes com tumores restritos à parede gástrica, mas não significando que a linfadenectomia é ineficaz nos doentes pT3. Nos casos em que foram realizadas à linfadenectomia D1, o prognóstico do doente foi pior quando comparado aos submetidos à linfadenectomia D2^{86,88,158,174}. Segundo Wu et al.²⁴¹, a cirurgia radical não apresenta morbidade e mortalidade maior nos doentes pT3 e deve ser realizada de rotina. Segundo Kaibara et al.²⁴³, os doentes com exposição da serosa devem ser submetidos à linfadenectomia estendida e hipertermoquimioterapia. A JGCA¹⁶ e outros autores^{17,180,181} propõem linfadenectomia D2 nos doentes com exposição da serosa. Como os estudos não foram controlados, se pode questionar viés de seleção e fenômeno de migração de estágio^{12,369,370}.

Nos doentes pT3, a influência que outros fatores cirúrgicos e anatomopatológicos exercem sobre o prognóstico é questionável como bursectomia,⁴¹ hepatectomia³⁷¹ e esplenectomia²⁴ porque nesses estudos os doentes apresentavam fatores de pior prognóstico, como disseminação peritoneal (pM1) e invasão de órgãos adjacentes (pT4), que são independentes para a evolução da doença.⁸

5.2.1 Invasão do tecido mesogástrico

A penetração do adenocarcinoma nos tecidos perigástricos foi pouco avaliada na literatura médica contemporânea por meio de exames de imagem^{189,190,191} ou cirúrgicos^{27,29,55,196,198,205,208,212,213,214,235}. Por isso, somente há definição do seu papel no prognóstico dos doentes nos casos de comprometimento da subserosa^{8,27,29,196,198,205,208,212,213,214,235}. Esse fato é corroborado por avaliações insatisfatórias do valor prognóstico do comprometimento do AG sobre a serosa e tecido mesogástrico nos trabalhos publicados até os dias atuais.

Para Kim et al.⁵⁷, os tumores que comprometem o tecido gorduroso perigástrico apresentam sobrevida menor que aqueles com comprometimento da serosa. Para Boku et al.³⁷, a invasão da gordura perilinfonodal determinou pior prognóstico, e foi mais frequente à medida que aumentava a invasão do tumor na parede gástrica. A invasão concomitante entre os tecidos perigástricos e a serosa foi descrita por Okajima et al.⁵⁶, Baba et al.²³³, Maehara et al.²³⁴ e Okusa et al.³⁷² porém, não estudaram o valor prognóstico. Okajima et al.⁵⁶ propõem que os AG que invadem a região peripancreática devem ser estagiados como pT4-1.

A importância dos tecidos perigástricos está relacionada ao conhecimento embriológico do estômago. Diferente do intestino delgado e cólon, que apresenta um único mesentério, o estômago apresenta dois

mesogástrios que se formam durante o período embrionário, oriundos do tecido mesodérmico. O mesogástrio ventral formará os tecidos perigástricos da pequena curvatura e o mesogástrio dorsal, os tecidos perigástricos da grande curvatura. Na região da cárdia e posterior ao estômago há também tecido mesogástrico diretamente ligado à parede. O mesogástrio contém os vasos mais calibrosos, nervos derivados do vago, linfonodos, grande quantidade de tecido adiposo e apresenta a mesma origem embrionária do mesotélio^{65,66,67,68,69,98,99,100}.

A esfoliação de células neoplásicas livres na cavidade peritoneal fornece o resíduo microscópico oncológico para o tumor disseminar-se à distância. Quando o tumor invadiu o mesogástrio e a serosa, aproximadamente 50% deles apresentaram metástases ocultas, fundamentalmente peritoneais e locais, demonstrando *in vivo* sua habilidade de crescer em outros tecidos. É a capacidade das células cancerosas de invadirem tecidos extragástricos que determinará a doença metastática^{373,374,375}.

5.2.2 Metástases linfonodais

O número de linfonodos metastáticos presentes no espécime cirúrgico é a variável de maior impacto no prognóstico para os doentes com adenocarcinomas gástricos. O valor prognóstico das metástases linfonodais ($p < 0,000$) foi 5,8 vezes maior que todas as outras variáveis testadas (razão

de Z = 5,83). A escola japonesa considera que a localização do linfonodo metastático ao redor do estômago é o fator mais importante^{15,16,17}. Porém, o valor prognóstico da presença de metástases linfonodais no AG é inquestionável na literatura médica contemporânea^{3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,21,24,25,27,29,35,37,42,44,46,47,51,52,53,54,55,56,57,308,310,71,74,75,76,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,91,95,96,97,157,158,164,167,173,174,176,181,182,187,197,203,202,205,207,208,213,217,224,225,226,232,241,245,253}.

5.3 Invasão do tecido mesogástrico *versus* metástases linfonodais

A classificação TNM⁸, é reportada como o método de escolha para definição do prognóstico, inclusive pela escola Oriental.^{9,10,11,376} A sobrevida nos doentes pT3, em período de seguimento longo, maior que 5 anos, como descrita na casuística, apresentou sobrevida de aproximadamente 50%, ou seja, quase metade dos doentes apresentaram recidiva da doença. Nesses doentes, diversos autores relatam variação ampla na expectativa de sobrevida em 5 anos^{53,71,76,77,78,79,81,88}. Conforme o AJCC⁸, tamanha variação nesse grupo é determinada exclusivamente pelo número de linfonodos metastáticos.

Os doentes estagiados como pT3 são classificados como pEII quando não apresentam linfonodos metastáticos (pN0) no espécime cirúrgico; pEIIIA, quando apresentam de um a seis linfonodos metastáticos

(pN1); pEIIIB, quando de sete a 14 linfonodos metastáticos; e pEIV quando 15 ou mais linfonodos metastáticos. Conforme essa metodologia de classificação, o número de linfonodos metastáticos determina a classificação final (pE) dos doentes com adenocarcinomas gástricos, tornando o pE dependente exclusivamente do pN e fazendo o com que haja variação tão ampla no prognóstico dos tumores pT3⁸.

Quando comparamos as sobrevidas em 5 anos entre as duas variáveis, em uma análise bivariada, observamos que no pN0 a sobrevida foi de 78%, variando de 83% (pT3a, ou seja, +5%) e 73% (pT3b, ou seja, -5%), estando eqüidistante entre as variáveis pT3. No pN1 a sobrevida foi de 57%, variando de 70% (pT3a, ou seja, +13%) e 54% (pT3b, ou seja, -3%). No pN2 a sobrevida foi de 40%, variando de 56% (pT3a, ou seja, +16%) e 36% (pT3b, ou seja, -4%). No pN3, apenas 3 doentes compunham o grupo pT3a, dificultando a análise. Porém, observamos nítida significância estatística na análise bivariada ($p=0,01$).

Esses dados ajudam entender porque a razão de Z é negativa (-2,18) nos doentes com infiltração exclusiva da serosa (pT3a) e promovem o significado estatístico, na análise multivariada, dos grupos pT3a/pT3b. Quando comparado aos doentes com linfonodos comprometidos, os pacientes com invasão exclusiva da serosa apresentam melhor prognóstico em relação aos respectivos pN, ou seja, no pN1 de +13% e no pN2 de

+16%. Todavia, esse efeito não foi percebido nos doentes sem linfonodos metastáticos ou com mais de 15 metástases.

5.4 Fatores que influenciam para invasão dos tecidos perigástricos

Os fatores que corroboraram para a invasão dos tecidos mesogástricos foram a área tumoral ($p=0,002$), o número de linfonodos metastáticos ($p<0,000$) e a invasão neural ($p=0,003$). O racional para tal achado é que tumores maiores, ao comprometerem os tecidos mesogástricos, apresentam maior probabilidade de invadir nervos que são abundantes nessa região. Provavelmente, tumores pT3b apresentam maior tendência para caracteres genéticos responsáveis pela aderência à matriz extracelular^{374,375}.

5.5 Recidiva nos doentes pT3

Nos doentes estagiados como pT3, a taxa de recidiva global foi de 42,3%. Dos 150 casos de recidiva, 125 ocorreram em doentes com invasão da serosa associada ao tecido mesogástrico, portanto, 83,3% das recidivas ocorreram em doentes pT3b. Nos doentes pT3a ocorreram 25 casos de recidiva, ou seja, 26,7% das recidivas ocorreram em pT3a. Em valores absolutos, a taxa de recidiva foi 5 vezes maior em doentes com invasão dos

tecidos mesogástricos. Quando analisamos proporcionalmente, o grupo pT3b apresentou 47,2% de recidiva e o pT3a de 28,1% ($p=0,002$).

A taxa de recidiva nos trabalhos consultados variou de 22% a 71%^{93,271,272,277,279,280,282,283,285,287,288,289,290,293,294,306,307}, com média de 42,8%, semelhante a encontrada em nosso estudo. Os modelos de estudo para a recidiva pressupõem que há persistência de células oncológicas residuais não detectadas no organismo após o tratamento com intenção curativa²⁶⁸. Para D'Angelica et al.²⁹², a recidiva após cirurgia curativa ocorre em menos de 2 anos e é rapidamente fatal. De acordo com de Manzoni et al.²⁸⁸, as curvas de sobrevida e recidiva se sobrepõem inversamente, demonstrando que a principal causa de óbito em portadores de adenocarcinomas gástricos é a recidiva. Segundo Shiraishi et al.²⁷⁴, a morte por recidiva ocorreu mais frequentemente no primeiro ano da doença e 75% dos óbitos ocorreram nos dois primeiros anos após a cirurgia radical.

Portanto, o tempo e os padrões de recidiva promovem uma importante base biológica²⁷⁷. Para Patel et al.²⁹¹, doentes com metástases sincrônicas ou metacrônicas apresentam sobrevidas medianas semelhantes. Conforme Otsuji et al.²⁷⁸, a maioria das mortes em pacientes estagiados como pT3 ocorre em menos de dois anos. Para Iriyama et al.⁹³, 82% das mortes em pT3 ocorreram por recidiva peritoneal em menos de três anos.

Avaliamos apenas os tumores pT3, diferentemente dos trabalhos consultados, que incluíam lesões com diferentes níveis de infiltração. Para Guglielmi et al.²⁷⁹, a falha foi maior quanto maior o nível de infiltração do tumor na parede gástrica: T1 de 3,3%, T2 de 20,6%, T3 de 61,5% e T4 de 70%. Para Otsuji et al.²⁷⁸, a sobrevida cai a proporção que aumenta a penetração tumoral na parede gástrica e quanto maior o pT menor as taxas de recidiva hematogênica e maior as taxas de recidiva locorregional e peritoneal. Em estudo prospectivo, Buzzoni et al.³⁰⁵ encontraram que o nível de infiltração do tumor na parede gástrica correlaciona-se com a recidiva locorregional e os linfonodos metastáticos com a recidiva à distância.

São descritas muitas variáveis associadas à recidiva, como: sexo^{275,277}; idade²⁹⁰; recidiva sintomática²⁷²; persistência de doença residual microscópica^{268,287}; local do tumor^{278,285,287,288,290,293}; grau de diferenciação celular^{270,271,278,283,287,291}; linfadenectomia^{274,276,278,279,290}; comprometimento da serosa^{182,275,277,282,293,306}; metástases linfonodais^{182,274,275,276,278,279,280,284,285,287,288,290,293}; múltiplos sítios de metástases^{270,271,273}; tempo da recidiva, se precoce^{274,275,276} ou sincrônico²⁹¹; tamanho do tumor^{274,275,276,278}; invasão vascular^{274,275}; nível de penetração do tumor na parede gástrica^{278,279,280,281,287,290}; classificação de *Borrmann*^{200,277,281,282}; e a intensidade da fibrose²⁸⁹.

A variedade de fatores associados à recidiva influencia para que haja padrões diferentes de reapresentações da doença. Segundo Muratore

et al.²⁹⁴, durante o seguimento oncológico de 60 casos, foram encontrados 76 sítios de recidiva. Além disso, a nomenclatura desses padrões se alterna, como por exemplo, a doença que recorre próxima ou localizada no estômago pode ser chamada de local^{258,261,270,278,282,283,285,286,287,289,299,304} ou locorregional^{260,290, 292,293,294,305,306,307}. A doença que ocorre em outras vísceras pode ser chamada de recidiva à distância^{257,260,270,289,292,294,299,305,307}, ou hematogênica^{278,282,283,285, 286,290,306} ou sistêmica²⁷⁹. Adotamos no presente trabalho os termos recidiva peritoneal, local, linfonodal e hematogênica^{257,270,278,292} porque representam melhor a via pela qual a doença chegou ao sítio de recaída.

Não há relatos da influência que a invasão direta do tumor no tecido mesogástrico exerce sobre a recidiva do câncer gástrico. Porém, as estruturas ao redor do estômago são sítios frequentes de recaídas dos tumores gástricos. Para D'Angelica et al.²⁹², a recidiva locorregional ocorreu em 199 (54%) casos. As séries de necropsia demonstraram que a falha, em um significativo percentual, estava confinada aos órgãos e estruturas perigástricas^{260,261,262,263}. Segundo Gunderson²⁵⁷, a invasão direta, está associada às recidivas laterais, ou seja, pequeno omento, cólon transversal, mesocólon e grande omento. Conforme Stout²⁶², as principais vias diretas foram os omentos e mesentério.

5.5.1 Recidiva peritoneal e local

A recidiva peritoneal foi a mais frequente e rapidamente fatal. Isoladamente, o sítio mais afetado foi o peritônio, com 49 (72,1%) casos, e apenas 27,9% dos casos apresentaram evidências de outros sítios metastáticos associados. A via peritoneal é a mais comum de disseminação após cirurgia curativa em séries clínicas²⁵⁸, de reoperação²⁵⁹ e de necropsias^{260,261,263,264}. Disseminação peritoneal pode ocorrer entre 30% e 42%²⁶². Em nossa revisão a variação foi mais ampla, de 13% a 83%, com média de 35%^{93,257,264,278,280,281,282,283, 285,286,290,292,293,294,299,306}.

Para Yoo et al.²⁸⁰, a recidiva peritoneal foi a mais frequente (45,9%). Para Ohno et al.²⁸³, a disseminação peritoneal é o principal padrão de recidiva nos portadores de cânceres gástricos que ultrapassam à subserosa e são submetidos à cirurgia curativa. Para Moriguchi et al.²⁸², os fatores independentes para recidiva peritoneal foram o comprometimento seroso e o *Borrmann*²⁰⁰ tipo IV.

Fatores iatrogênicos durante a cirurgia, como mobilização inadequada da peça operatória e fístulas linfáticas, decorrentes da lesão de canais linfáticos oriundos do tumor, podem liberar células neoplásicas que ao caírem no peritônio promoverão metástases peritoneais^{377,378}. A sobrevida nesses casos é ruim, de aproximadamente seis meses^{280,281,283,293}.

A invasão do tecido mesogástrico foi importante fator determinante da recidiva peritoneal. Nos doentes pT3a ocorreram 11 (16,1%) casos de recidiva peritoneais e nos pT3b, 57 (83,9%) casos. Em números absolutos, a taxa de recidiva peritoneal foi 5,1 vezes maior em doentes com invasão dos tecidos mesogástricos. Quando analisamos proporcionalmente, o grupo pT3b apresentou 21,5% de recidiva e o pT3a de 12,4% ($p=0,05$).

Para Averbach e Jacquet³⁷⁹, a recidiva local ocorre por extensão direta do tumor devido à cirurgia insuficiente, quer seja no estômago ou tecidos perigástricos. A recaída local foi a menos frequente e a que mais lentamente levou ao óbito. Foram 27 (7,6%) casos, nos doentes pT3a ocorreram dois (7,4%) casos de recidivas locais e nos pT3b, 25 (92,6%) casos. Em números absolutos, a taxa de recidiva local foi 12,5 vezes maior em doentes com invasão dos tecidos mesogástricos. Quando analisamos proporcionalmente, o grupo pT3a apresentou 2,2% de recidiva e o pT3b de 9,4% ($p=0,01$).

De acordo com Gunderson e Sosin²⁵⁹, a falha locorregional ocorreu isoladamente em 29% dos doentes que recidivaram e foi alta a taxa de recidiva em estruturas e órgãos ao redor do estômago. Conforme Lim et al.³⁰⁴, o risco de recidiva local e regional é alto após cirurgia curativa para o câncer gástrico. Segundo Ringash et al.²⁹⁵, a falha na região gástrica é observada em 21% a 54% dos casos, nos linfonodos regionais em 40% a 50% e na anastomose ou coto gástrico em 25%.

Na região operada ocorrem áreas cruentas propícias para o implante de células neoplásicas livres no peritônio^{380,381}, fato que acontece em minutos e não podem mais ser removidas por irrigação³⁷³. Para proliferarem é necessário que haja aderência das células neoplásicas gástricas ao mesotélio peritoneal, que se correlaciona à existência de moléculas de adesão presentes nessa interação^{374,375,382}. Como o mesotélio e o mesogástrio são da mesma origem embriológica, o folheto mesodermal, é natural que tumores que sobrevivem no mesogástrio se implantem com mais facilidade no peritônio e tecidos mesogástricos lesados.

5.5.2 Recidiva linfonodal e hematogênica

As recidivas linfonodais e hematogênicas não foram significativas nos pacientes com invasão da serosa e tecido mesogástrico, $p=0,19$ e $p=0,86$, respectivamente. Arhelger et al.²⁶⁷ encontraram como primeiro sítio de recidiva ou persistência de doença a região linfonodal. Para Wangenstein et al.^{265,266} o sítio inicial de recidiva é locorregional. Conforme Gunderson²⁵⁷, a recidiva hematogênica ocorre por comprometimento mínimo dos canais linfáticos e/ou venosos presentes na camada submucosa e subserosa e a falha peritoneal por comprometimento de estruturas extragástricas e/ou extranodais. Dockerty²⁹⁶ confirma que o fígado é importante filtro de metástases pois ocorrem apenas 10% de metástases pulmonares contra 30% de metástases hepáticas nos adenocarcinomas gástricos.

Em nosso trabalho, acreditamos que as cirurgias radicais, com linfadenectomia estendida, reduziram o risco de recidiva local e linfonodal precoce e com isso reduzimos o risco de recidiva peritoneal ou hematogênica tardia. Este conceito é conhecido como *key disseminating sites*, ou seja, sítios chaves de disseminação^{383,384}. O fundamento desse conceito é que a doença metastática residual oculta no leito operatório é responsável pela recidiva locorregional precoce e aumenta as taxas de recidiva à distância tardia por serem fontes para a recidiva peritoneal e hematogênica. Visa explicar a característica mista de recidiva que o AG apresenta.

5.6 Comparação das sobrevidas em adenocarcinomas gástricos avançados

A invasão do mesogástrio determinou mau prognóstico nos doentes com adenocarcinomas gástricos, independente de haver ou não invasão da serosa. Por essa razão, o AJCC⁸, no adenocarcinoma colorretal, considera que a invasão do tecido mesentérico determina estágio pT4⁸, demonstrando que esse fenômeno já foi percebido em outro câncer.

Em nosso trabalho, a invasão do mesogástrio foi uma variável independente e adiciona outros fatores de mau prognóstico ao espécime operado, como: metástases linfonodais^{27,28,198,203,207,208,214}, invasão venosa^{28,208}, invasão neural, maior área tumoral e taxas maiores de recidiva²⁷.

5.6.1 pT2a⁸ versus pT2b⁸

Os tumores que comprometem a subserosa (pT2b) apresentaram pior prognóstico quando comparados aos tumores que comprometem a camada muscular própria do estômago ($p=0,005$). Esse achado foi demonstrado por diversos autores^{27,28,193,198,199,201,202,203,204,205,207,208,214}. Apesar da classificação TNM⁸ considerar que são tumores diferentes, o AJCC não determina estágios finais (pE) distintos. A razão para esse fato é que os autores divergem quanto a causa da diferença de sobrevida.

De acordo com Park et al.²⁷, independente da avaliação patológica linfonodal, há diferença no prognóstico entre pacientes estagiados como pT2a versus pT2b. Segundo Sarela et al.²⁰⁷, a diferenciação pT2a e pT2b não é um fator prognóstico independente e a subdivisão não está indicada quando há acurácia no estadiamento linfonodal. Conforme Tachibana et al.²¹², doentes pT1N0 e pT2N0 apresentam excelente sobrevida, e devem ser considerados como se fossem portadores de cânceres gástricos precoces. Segundo Abe et al.²¹³, doentes com cânceres precoces (pT1) que apresentam linfonodos metastáticos (pN+) apresentam pior prognóstico que aqueles com invasão da muscular própria (pT2a) ou subserosa (pT2b) sem linfonodos metastáticos (pN0).

5.6.2 pT2b⁸ versus pT3a*

Pacientes com invasão da subserosa (pT2b)⁸ apresentaram sobrevida pior do que os doentes com perfuração exclusiva da serosa, porém não de forma significativa ($p=0,44$). Esses achados corroboram o mau prognóstico que a invasão do tecido mesogástrico promove. Ao avaliarmos as taxas de sobrevida em doentes com comprometimento da subserosa (pT2b) observamos que a média foi de 56%^{27,28,75,198,207,208,214,239}, variando de 45% a 75%, semelhante aos 54% encontrados no presente estudo, que estudou os casos de comprometimento seroso (pT3).

Segundo Fotia et al.²⁰⁸, nos doentes com invasão da subserosa, a presença de metástases linfonodais e invasão venosa são fatores prognósticos e linfadenectomia D2 deve ser sempre realizada nesses casos. Conforme Ojima et al.²⁰⁹, o prognóstico de doentes pT2 com metástases linfonodais é ruim. Para Siewert et al.⁵³ pacientes pT2N1 com menos de 25 linfonodos estudados no espécime operatório apresentam sobrevida em 5 anos de 27% e se mais de 25 linfonodos estudados, de 51% ($p=0,003$), demonstrando que linfadenectomia estendida melhora a sobrevida nos doentes estagiados como pT2.

5.6.3 pT3a* *versus* pT3b*

Pacientes com invasão exclusiva da serosa apresentam melhor prognóstico que aqueles com invasão da serosa e tecido mesogástrico. Para Kim et al.⁵⁷, a sobrevida em 5 anos naqueles com invasão exclusiva da serosa foi de 37% *versus* 32% quando houve invasão da gordura perigástrica, porém, não diferenciaram aqueles com invasão restrita à serosa. Esse fenômeno foi também observado por Kruschewski et al.⁵⁸, que suspeitaram que ocorria estagiamento inadequado na variável pT em doentes com abundante tecido gorduroso na região perigástrica. As sobrevidas dos pacientes pT3 na literatura pesquisada, quando analisada de forma univariada, foi de 2% a 90%^{8,10,53,71,75,76,77,78,79,81,84,85,86,88,89,193,194,208,217,236,239,335,339}, fazendo crer que não apenas os linfonodos influenciam no prognóstico desses doentes.

5.6.4 pT2b⁸ *versus* pT3b* *versus* pT4⁸

Não houve diferença significativa na sobrevida entre os doentes com invasão do mesogástrio e órgãos adjacentes. Para Saito et al.²⁵², na ausência de metástases peritoneais, hepáticas e linfonodais os doentes estagiados como pT4 apresentam 100% de sobrevida em 5 anos. Para Manzoni et al.²⁸⁸, a presença de linfonodos metastáticos foi o único fator preditor de recidiva nos tumores estagiados como pT4 e nenhum paciente com mais de 6 linfonodos metastáticos estava livre de doença após 2 anos da cirurgia.

5.7 Considerações finais

Durante décadas, a literatura médica contemporânea focou o estudo dos linfonodos como fator prognóstico no câncer gástrico em detrimento de outras variáveis simples, como a invasão dos tecidos perigástricos. Em parte por serem os linfonodos os fatores prognósticos mais importantes no câncer gástrico estagiado como pT3, fato também observado em nosso estudo e confirmado pelo estadiamento final (pE) do AJCC.⁸

A realização da pesquisa de infiltração tumoral no mesogástrio é um método de estadiamento simples, fácil de ser realizado, que não aumenta o custo da avaliação anatomopatológica e em caso de positividade tem valor prognóstico e determina o padrão da recidiva. O método pode ser realizado em qualquer unidade de tratamento de câncer gástrico que disponha de serviço anatomopatológico.

Propomos que outras instituições estudem a penetração do tumor sobre o mesogástrio de forma a validar a subdivisão da invasão da serosa em pT3(A), quando a invasão é exclusiva da serosa e pT3(B), a serosa associada ao mesogástrio.

Nos casos em que ocorrerem comprometimento simultâneo de adenocarcinoma na serosa, tecido mesogástrico, linfonodos perigástricos e ausência de outros sítios de doença, podem ser submetidos à

hipertermoquimioterapia, por serem esses métodos capazes de predizerem com grande acurácia a recidiva local, peritoneal e tratar a doença.

O avanço da cirurgia videolaparoscópica com finalidade de estagiar o câncer gástrico pode permitir o diagnóstico de invasão combinada da serosa ao mesogástrico, por meio de biópsia e exame anatomopatológico de congelação durante o ato operatório, assim como o estudo do linfonodo sentinela, e ainda tratar, utilizando a hipertermoquimioterapia em sistema fechado, seguido de quimioterapia infusional, de forma neoadjuvante. O objetivo é realizar na segunda cirurgia um novo ciclo de hipertermoquimioterapia e promover redução da recidiva global, local e peritoneal da doença, com maior aderência do doente ao tratamento sistêmico.

6. CONCLUSÃO

Sobre os doentes portadores de adenocarcinomas gástricos operados com intenção curativa, estagiados como pT3⁸, concluiu-se que:

1. A invasão da gordura adjacente ao estômago, independente de outras variáveis, determina pior prognóstico. Apresenta um risco aumentado de linfonodos metastáticos, infiltração neural, sendo mais frequentemente encontrada em adenocarcinomas com mais de 24cm² de área tumoral. A invasão restrita à serosa determina um fator de proteção nos doentes estagiados como pT3⁸;

2. A invasão da gordura perigástrica determina taxa de recidiva 5 vezes maior quando comparada aos com invasão restrita à serosa. A recidiva peritoneal é o principal fator isolado responsável pelo óbito no paciente com AG que invade a gordura perigástrica, sendo 5,1 vezes mais frequente no doente com invasão do tecido mesogástrico. A recidiva local é mínima nos doentes com infiltração restrita à serosa. Independente do nível de infiltração tumoral o resgate cirúrgico pós-recidiva não é possível.

3. A invasão do tecido mesogástrico, sem comprometimento da serosa (pT2b) ou com comprometimento da serosa (pT3) determinou pior prognóstico, semelhante aos doentes com invasão de órgãos adjacentes (pT4).

7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

-
- ¹ Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108
- ² Brasil, Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. *Estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil.* [citado 01 mar. 2009]. Disponível em: <http://www.inca.org.br>.
- ³ Gama-Rodrigues JJ, Lopasso FP, Del Grande JC, Safatle NF, Bresciani C, Malheiros CA, Lourenço LG, Kassab P. *Câncer Gástrico. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Andrei; 2002.
- ⁴ Elias D. Reflections and proposals for the standardization of lymphadenectomy for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:6-10.
- ⁵ Mello ELR, Correia MM. *Câncer Gástrico.* Rio de Janeiro: Revinter; 1999.
- ⁶ Linhares L, Lourenço L, Sano T. *Atualização em Câncer Gástrico.* Ribeirão Preto: Tecmed; 2007.
- ⁷ Vieira OM, Chaves CP, Manso JEF, Eulálio JMR. *Clínica Cirúrgica I. Clínica Cirúrgica. Fundamentos Teóricos e Práticos.* Rio de Janeiro: Atheneu; 2001.
- ⁸ Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M. *AJCC, Cancer staging handbook.* 6th Edition. New York: Springer; 2002.
- ⁹ Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, Uchida T, Morita D, Mochizuki H. Evaluation of the new American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Classification of lymph nodes metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese Classification. *Cancer.* 1999;86:553-8.
- ¹⁰ Hayashi H, Ochiaia T, Suzuki T, Shimada H, Hori S, Takeda A, Miyazawa Y. Superiority of a new UICC-TNM staging system for gastric cancer. *Surgery.* 2000;127:129-35.
- ¹¹ Fujii K, Isozaki H, Okajima K, Nomura E, Niki M, Sako S, Izumi N, Mabuchi H, Nishiguchi K, Tanigawa N. Clinical evaluation of lymph node metastasis in gastric cancer defined by the fifth edition of the TNM classification in comparison with the Japanese system. *Br J Surg.* 1999;86:685-9.
- ¹² Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The national cancer data base report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy. Fifth edition American Joint Committee on Cancer staging, and the “different disease” hypothesis. *Cancer.* 2000;15:921-32.

-
- ¹³ Kranenbarg EK, Hermans J, van Krieken JHJM, van de Velde CJH. Evaluation of the 5th edition of the TNM classification for gastric cancer: improve prognostic value. *Br J Cancer*. 2001;84:64-71.
- ¹⁴ Rocha PRS, Rodrigues MAG, Malheiros C, Bresciani C, Linhares E, Nectoux M, Possik R, Kobayasi S. Consenso em linfadenectomia no tratamento do câncer gástrico. *Boletim Informativo CBC*, Edição especial. 2001:14-8.
- ¹⁵ Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg*. 1981;11:127-39.
- ¹⁶ Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Cancer – 2nd English Edition. *Gastric Cancer*. 1998;1:10-24.
- ¹⁷ Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in japan. *Gastric Cancer*. 2002;5:1-5.
- ¹⁸ Nazli O, Yaman I, Tansuğ T, Işgüder AS, Bozdağ AD, Bölükbaşı H. Palliative surgery for advanced stage (stage IV) gastric adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2007;54:298-303
- ¹⁹ Carboni F, Lepiane P, Santoro R, Lorusso R, Mancini P, Sperduti I, Carlini M, Santoro E. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience. *J Surg Oncol*. 2005;90:95-100.
- ²⁰ Li W, Sun XW, Zhan YQ, Xu L, Chen YB, Xu DZ, Zhong J. Efficiency of combined multiple organs resection in advanced gastric carcinoma [abstract]. *Ai Zheng*. 2004; 23:330-3.
- ²¹ Habu H, Saito N, Sato Y, Takeshita K, Sunagawa M, Endo M. Results of surgery in patients with gastric cancer extending to the adjacent organs. *Hepatogastroenterology*. 1990;37:417-20.
- ²² Yong WS, Wong WK, Chan HS, Soo KC. Extended resection of locally advanced (T4) stomach cancer [abstract]. *Ann Acad Med Singapore*. 2000;29:723-6.
- ²³ Shchepotin IB, Chorny VA, Nauta RJ, Shabahang M, Buras RR, Evans SR. Extended surgical resection in T4 gastric cancer. *Am J Surg*. 1998;175:123-6.
- ²⁴ Kodama I, Takamiya H, Mizutani K, Ohta J, Aoyagi K, Kofuji K, Takeda J, Shirouzu K. Gastrectomy with combined resection of other organs for carcinoma of the stomach with invasion to adjacent organs: clinical efficacy in a retrospective study. *J Am Coll Surg*. 1997;184:16-22.
- ²⁵ Kim DY, Joo JK, Seo KW, Park YK, Ryu SY, Kim HR, Kim YJ, Kim SK. T4 gastric carcinoma: the benefit of non-curative resection. *ANZ J Surg*. 2006;76:453-7.

-
- ²⁶ Kobayashi A, Nakagohri T, Konishi M, Inoue K, Takahashi S, Itou M, Sugitou M, Ono M, Saito N, Kinoshita T. Aggressive surgical treatment for T4 gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:464-70.
- ²⁷ Park DJ, Seong-Ho Kong SH, Hyuk-Joon Lee HJ, Woo Ho Kim WH, Han-Kwang Yang HK, Kuhn Uk Lee KU, Kuk Jin Choe KJ. Subclassification of pT2 gastric adenocarcinoma according to depth of invasion (pT2a vs pT2b) and lymph node status (pN). *Surgery.* 2007;141(6): 753-63.
- ²⁸ Isozaki H, Fujii K, Nomura E, et al. Prognostic factors of advanced gastric adenocarcinoma without serosal invasion (pT2 gastric carcinoma). *Hepatogastroenterology.* 1999;46:2669-72.
- ²⁹ Wang JY, Hsieh JS, Huang CJ, Huang YS, Huang TJ. Clinicopathologic study of advanced gastric cancer without serosal invasion in young and old patients. *J Surg Oncol.* 1996;63:36-40.
- ³⁰ Shiraishi N, Sato K, Yasuda K, Inomata M, Kitano S. Multivariate prognostic study on large gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2007;96:14-8.
- ³¹ Dhar DK, Kubota H, Tachibana M, Kotoh T, Tabara H, Watanabe R, Kohno H, Nagasue N. Long-term survival of transmural advanced gastric carcinoma following curative resection: multivariate analysis of prognostic factors. *World J Surg.* 2000;24:588-93.
- ³² Moore GE, Sako K, Kondo T, Badillo J, Burke E. Assessment of the exfoliation of tumour cells into the body cavities. *Surg Gynecol Obstet.* 1961;112: 469–474.
- ³³ Ludeman L, Shepherd NA. Serosal involvement in gastrointestinal cancer: its assessment and significance. *Histopathology.* 2005;47:123–31.
- ³⁴ Haraguchi M, Watanabe A, Kakeji Y, Tsujitani S, Baba H, Maehara Y, Sugimachi K. Prognostic significance of serosal invasion in carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;172:29-32.
- ³⁵ Liu QH. Relationship between free cancer cells in the abdominal cavity, serosal type and pathologic characteristics of gastric cancer [abstract]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 1988;10:430-3.
- ³⁶ Habu H, Kando F, Saito N, Takeshita K, Sunagawa M, Endo M. Prognostic factors in gastric cancer with serosal invasion - importance of the extent of cancer infiltration in the subserosal layer [abstract]. *Gan No Rinsho.* 1989;35:685-9.
- ³⁷ Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg.* 1990;77:436-9.

-
- ³⁸ Ikeguchi M, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Anticancer Res.* 1994;14:2131-4.
- ³⁹ Kaibara N, Iitsuka Y, Kimura A, Kobayashi Y, Hirooka Y, Nishidoi H, Koga S. Relationship between area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer.* 1987;60:136-9.
- ⁴⁰ Yamamura Y; Ito S; Mochizuki Y; Nakanishi H; Tatematsu M; Koder Y. Distribution of free cancer cells in the abdominal cavity suggests limitations of bursectomy as an essential component of radical surgery for gastric carcinoma. *Gastric Cancer.* 2007;10:24-8.
- ⁴¹ Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, Sairenji M, Motohashi H, Hasegawa S, Ishiwa N, Morinaga S, Noguchi Y, Yamamoto Y, Matsumoto A. Is bursectomy necessary for patients with gastric cancer invading the serosa? *Hepatogastroenterology.* 2004;51:1524-6.
- ⁴² Haraguchi M, Okamura T, Sugimachi K. Accurate prognostic value of morphovolumetric analysis of advanced carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet.* 1987;164:335-9.
- ⁴³ Haraguchi M, Yamamoto M, Saito A, Kakeji Y, Orita H, Korenaga D, Sugimachi K. Prognostic value of depth and pattern of stomach wall invasion in patients with an advanced gastric carcinoma. *Semin Surg Oncol.* 1994;10:125-9.
- ⁴⁴ Ikeguchi M, Katano K, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. The proliferative activity of cancer cells at the invasive margin of a tumor is a good indicator of the prognosis of patients with gastric cancer with serosal invasion. *Int Surg.* 1996;81:122-5.
- ⁴⁵ Nakajima T, Harashima S, Hirata M, Kajitani T. Prognostic and therapeutic values of peritoneal cytology in gastric cancer. *Acta Cytol.* 1978;22:225-9.
- ⁴⁶ Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg.* 1996;83:672-4.
- ⁴⁷ Erenoglu C, Akin ML, Uluutku H, Tezcan L, Yildirim S, Batkin A. Angiogenesis predicts poor prognosis in gastric carcinoma. *Dig Surg.* 2000;17:581-6.
- ⁴⁸ Sakaguchi T, Watanabe A, Sawada H, Yamada Y, Yamashita J, Matsuda M, Nakajima M, Miwa T, Hirao T, Nakano H. Prognostic value of cyclin E and p53 expression in gastric carcinoma. *Cancer.* 1998; 82:1238-43.
- ⁴⁹ Bruno L, Nesi G, Nobili S, Veltri M, Girardi LR, Boni D, Santomaggio C, Neri B, Boddi V, Bechi P, Mini E, Cortesini C. Postoperative chemotherapy in resected gastric cancer: results of a single center experience. *J Chemother.* 2008;20:497-502.
- ⁵⁰ Yu W, Seo BY, Chung HY. Postoperative body-weight loss and survival after curative resection for gastric cancer. *Br J Surg.* 2002;89:467-70.

-
- ⁵¹ Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22:63-8.
- ⁵² Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, Coit DG, Brennan MF. Radical surgery for gastric cancer. A review of the Japanese experience. *Cancer*. 1989;64:2053-63.
- ⁵³ Siewert JR, Böttcher K, Stein H, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998;228:449-6.
- ⁵⁴ Maehara Y, Kakeji Y, Oda S, Takahashi I, Akazawa K, Sugimachi K. Time trends of surgical and the prognosis for Japanese patients with gastric cancer. *Br J Cancer*. 2000;83:986-91.
- ⁵⁵ Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD, Busch R. Problem of proximal third gastric carcinoma. *World J Surg*. 1995;19:523-31.
- ⁵⁶ Okajima K, Isozaki H. Splenectomy for treatment of gastric cancer: Japanese experience. *World J Surg*. 1995;19:537-40.
- ⁵⁷ Kim JP, Kim YW, Yang HK, Noh DY. Significant prognostic factors by multivariate analysis of 3926 gastric cancer patients. *World J Surg*. 1994;18:872-7.
- ⁵⁸ Kruschewski M, Al-Fakhri N, Runkel N, Buhr HJ. The insertion of the lesser and greater gastric omenta and its significance for the T classification of gastric carcinomas (UICC). *Surg Radiol Anat*. 2000;22:135-8.
- ⁵⁹ Ferlay J, Parkin DM, Pisani P. Organização Mundial da Saúde: *IARC Press*; 1998.
- ⁶⁰ Pisane P, Parkin DM, Bray F. *Int J Cancer*. 1999;83:18-29.
- ⁶¹ Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer Burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001;37:4-66
- ⁶² Reid-Lombardo KM, Gay G, Patel-Parekh L, Ajani JA, Donohue JH. Treatment of Gastric Adenocarcinoma May Differ Among Hospital Types in the US, a Report from the National Cancer Data Base. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:410-9.
- ⁶³ Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel JS, Steele GD, Winchester DP, Osteen RT. Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993;218:583-592.
- ⁶⁴ Lawrence W, Menck HR, Steele GD, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on gastric cancer. *Cancer*. 1995;75:1734-1744.
- ⁶⁵ Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*, 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.
- ⁶⁶ Moore KL, Persaud TVN. *Before we are Born. Essentials of Embryology and Birth Defects*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993.

-
- ⁶⁷ Menard D, Arsenault P. Cell Proliferation in developing human stomach. *Anat Embryol.* 1992;182:509-16.
- ⁶⁸ Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia Clínica.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 2000.
- ⁶⁹ Hasseldahl H, Larsen JH. Ultrastructure of human yolk sac: Endoderm, mesenchyme, tubules and mesothelium. *Am J Anat.* 1969;126:315-326.
- ⁷⁰ Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg.* 1988;75:110-2.
- ⁷¹ Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K, Siewert JR. Is the prognosis for Japanese and German patients with gastric cancer really different? *Cancer.* 1993;71:2918-25.
- ⁷² Köckerling F, Reck T, Gall FP. Extended gastrectomy: who benefits? *World J Surg.* 1995;19:541-5.
- ⁷³ Thorban S, Böttcher K, Etter M, Roder JD, Busch R, Siewert JR. Prognostic factors in gastric stump carcinoma. *Ann Surg.* 2000;231:188-94.
- ⁷⁴ Bollschweiler EH, Mönig SP, Hensler K, Baldus SE, Maruyama K, Hölscher AH. Artificial neural network for prediction of lymph node metastases in gastric cancer: a phase II diagnostic study. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:506-11.
- ⁷⁵ Jatzko GR, Lisborg PH, Denk H, Klimpfinger M, Stettner HM. A 10-year experience with Japanese-type radical lymph node dissection for gastric cancer outside of Japan. *Cancer.* 1995;76:1302-12.
- ⁷⁶ Lerut T, Nafteux P, Moons J, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Van Raemdonck D, Ectors N. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg.* 2004;240:962-72.
- ⁷⁷ Lee HK, Yang HK, Lee WH, Choe KJ, Kim JP. Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer. *Br J Surg.* 2001;88:1408-12.
- ⁷⁸ Sanches-Bueno F, Garcia-Marcilla JA, Perez-Flores D, Perez-Abad JM, Vicente R, Aranda F, Ramirez P, Parrilla P. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric cancer undergoing surgical resection. *Br J Surg.* 1998;85:255-60.
- ⁷⁹ Sierra A, Regeuira F, Hernández-Lizoáin JL, Pardo F, Martinez-Gonzalez MA, Cienfuegos J. Role of the extended lymphadenectomy in gastric cancer surgery: Experience in a Single Institution. *Ann Sur Oncol.* 2003;10:219-26.

-
- ⁸⁰ Søreide JA, van Heerden JA, Burgart LJ, Donohue JH, Sarr MG, Ilstrup DM. Surgical aspects of patients with adenocarcinoma of the stomach operated on for cure. *Arch Surg.* 1996;131:481-6.
- ⁸¹ Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg.* 2000;232:362-71.
- ⁸² Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H; Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:908-14.
- ⁸³ Bozzetti F, Bonfanti G, Morabito A, Bufalino R, Menotti V, Andreola S, Doci R, Gennari L. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after curative resection. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;162:229-34.
- ⁸⁴ Secco GB, Fardelli R, Campora E, Rovida S, Beatini M, Larghero G, Testa T, Prior C. Extension of lymph node dissection and survival in primary gastric cancer. *Int Surg.* 1992;77:242-7.
- ⁸⁵ de Manzoni G, Verlato G, Guglielmi A, Laterza E, Genna M, Cordiano C. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg.* 1996;83:1604-7.
- ⁸⁶ Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg.* 1999; 230:170-8.
- ⁸⁷ Barchielli A, Amorosi A, Balzi D, Crocetti E, Nesi G. Long-term prognosis of gastric cancer in a European country: a population-based study in Florence (Italy). 10-year survival of cases diagnosed in 1985-1987. *Eur J Cancer.* 2001;37:1674-80.
- ⁸⁸ Roviello F, Marrelli D, Morgagni P, de Manzoni G, Di Leo A, Vindigni C, Saragoni L, Tomezzoli A, Kurihara H; Italian Research Group for Gastric Cancer. Survival benefit of extended D2 lymphadenectomy in gastric cancer with involvement of second level lymph nodes: a longitudinal multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:894-900.
- ⁸⁹ Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg.* 1989;210:596-602.
- ⁹⁰ Okusa T, Nakane Y, Boku T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;170:488-94.

-
- ⁹¹ Maehara Y, Moriguchi S, Kakeji Y, Kohnoe S, Korenaga D, Haraguchi M, Sugimachi K. Pertinent risk factors and gastric carcinoma with synchronous peritoneal dissemination or liver metastasis. *Surgery*. 1991;110:820-3.
- ⁹² Makino M, Moriwaki S, Yonekawa M, Oota M, Kimura O, Kaibara N. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol*. 1991;47:12-6.
- ⁹³ Iriyama K, Miki C, Kitagawa T. Influence of tumour penetration on period of death after gastric cancer surgery. *Br J Surg* 1997;84:866-7.
- ⁹⁴ Shibuya H, Nishida R, Koide S, Kurokawa J, Okita K. Clinicopathological study of mucinous gastric carcinoma. *Ann Chir Gynaecol*. 2000;89:273-6.
- ⁹⁵ Hayashi K, Kuniyasu H, Oue N, Shigeishi H, Kuraoka K, Nakayama H, Yasui W. Induction of hRAD9 is required for G2/M checkpoint signal transduction in gastric cancer cells. *Pathobiology*. 2002;70:40-6
- ⁹⁶ Otsuji E, Fujiyama J, Takagi T, Ito T, Kuriu Y, Toma A, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H. Results of total gastrectomy with extended lymphadenectomy for gastric cancer in elderly patients. *J Surg Oncol*. 2005;91:232-6.
- ⁹⁷ Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, Cook P. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet*. 1996;347:995-9.
- ⁹⁸ Kolossow A. Uber die Struktur des Pleuroperitoneal und Gefassepitheis (Endothels) [abstract]. *Arch Mikr Anat*. 1893;42:318-383.
- ⁹⁹ Wilm B, Ipenberg A, Hastie ND, Burch JBE, Bader DM. The serosal mesothelium is a major source of smooth muscle cells of the gut vasculature. *Development*. 2005;132, 5317-28.
- ¹⁰⁰ O'Rahilly R, Muller F. *Human Embryology and Teratology*. New York: Wikley-Liss; 1992.
- ¹⁰¹ Goldsmith H. *The Omentum. Research and Clinical Apphcations*. Berlin: Springer-Verlag; 1990.
- ¹⁰² Beelen RHJ. The greater omentum: physiology and immunological concepts. *Neth J Surg*. 1991;43:145-9.
- ¹⁰³ Liebermann-Meffert D, White H. *The Greater Omentum. Anatomy, Physiology, Pathology, Surgery, Historical Survey*. Berlin: Springer-Verlag; 1983.
- ¹⁰⁴ Allen L. The peritoneal stomata. *Anat Rec*. 1936;67:89-103.

-
- ¹⁰⁵ Dux K. *Anatomy of the greater omentum and lesser omentum in the mouse with some physiological implications*. In: Goldsmith H (ed) *The Omentum. Research and Clinical Applications*. Berlin: Springer-Verlag; 1990, p.19-43.
- ¹⁰⁶ Digenis GE. Anatomy of the peritoneal membrane. *Perit Dial Bull*. 1984;4:63-70.
- ¹⁰⁷ Gotloib L. *Anatomy of the peritoneal membrane*. In: La Greca G, Biasoli G, Ronco C. *Peritoneal Dialysis*. Milano: Wichtig Editore; 1982.
- ¹⁰⁸ Morrison R. *Functions of the omentum*. *Br Med J*. 1906;1:76-8.
- ¹⁰⁹ Whitaker D, Papadimitriou JM. Mesothelial healing: Morphological and kinetic investigations. *J Pathol*. 1985;145:159-75.
- ¹¹⁰ Wittmann DH, Walker AP, Condor RE. Peritonitis and intrabdominal infection. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer F (eds) *Principals of surgery*. New York: Mc Grow Hill; 1994; p.1449-83.
- ¹¹¹ Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters MN-I. The mesothelium: Techniques for investigating the origin, nature and behaviour of mesothelial cells. *J Pathol*. 1980;132:263-271.
- ¹¹² Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters MN-I. The mesothelium: A histochemical study of resting mesothelial cells. *J Pathol*. 1980;132:273-284.
- ¹¹³ Mutsaers SE. The mesothelial cell. *J Biochem Cell Biol*. 2004;36:9-16.
- ¹¹⁴ Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters MN. The mesothelium and its reactions: A review. *Crit Rev Toxicol*. 1982;10: 81-144.
- ¹¹⁵ Minot CS. A sketch of comparative embryology. *Am Nat*. 1880;14: 871-80.
- ¹¹⁶ Minot CS. The mesoderm and the coelom of vertebrates. *Am Nat*. 1890;24:877-98.
- ¹¹⁷ His W. *Die Haute und Hohien des Körpers*. Basel: Schweighauser; 1895.
- ¹¹⁸ Henderson LW. The problem of peritoneal membrane area and permeability. *Kidney Int*. 1973;3:409-410.
- ¹¹⁹ Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. *Gray's Anatomy*, 38 edition. New York: Churchill Livingstone; 1995.
- ¹²⁰ Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: a light microscopical study. *Br J Surg*. 1973;60:293-9.
- ¹²¹ Lindic J, Psenicnic M, Bren A, Gucek A, Ferluga T, Rveder R. The morphology of parietal peritoneum: a scanning electron micrograph study. *Adv Perit Dial*. 1993;9:36-8.
- ¹²² Wasilew W, Vidinov N, Michailova K, Kühnel W. A scanning electron microscopy study of peritoneal stomata in different peritoneal regions. *Ann Anat*. 1998;180:137-43.
- ¹²³ Knudsen PJ. The peritoneal elastic lamina. *J Anat*. 1995;177:41-6.

-
- ¹²⁴ Michailova KN, Wassilew WA, Kuhnel W. Features of the peritoneal covering of the lesser pelvis with special reference to stomata regions. *Ann Anat.* 2005;186:23-33.
- ¹²⁵ Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an enzyme histochemical study. *J Anat.* 1976;121:589-97.
- ¹²⁶ Stylianou E, Jenner LA, Davies M, Coles GA, Williams JD. Isolation, culture and characterization of human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int.* 1990;37:1563-70.
- ¹²⁷ Ettarh RR, Carr KE. Ultrastructural observations on the peritoneum in the mouse. *J Anat.* 1996;188:211-5.
- ¹²⁸ Ivanova VF. Structure of the parietal and visceral peritoneum of the white mice. *Arkh Anat Gistol Embriol.* 1970;59:44-52.
- ¹²⁹ Baradi AF, Hope J. Observations on ultrastructure of rabbit mesothelium. *Exp Cell Res.* 1964;34:33-44.
- ¹³⁰ Mariassy AT, Wheeldon EB. The pleura: A combined light microscopic, scanning and transmission electron microscopic study in the sheep. Normal pleura. *Exp Lung Res.* 1983;4:293-313.
- ¹³¹ Swanwick RA, Stockdale PHG, Milne FJ. Healing of parietal peritoneum in the horse. *Br Vet J.* 1973;129:29-35.
- ¹³² Michailova KN. The serous membranes in the cat. Electron microscopic observations. *Ann Anat.* 1996;178:413-24.
- ¹³³ Oldmixon EH, Hoppin FG. Comparison of amounts of collagen and elastin in pleura and parenchyma of dog lung. *J Appl Physiol.* 1984;56:1383-8.
- ¹³⁴ Gotloib L, Shostack A. Ultrastructural morphology of the peritoneum: new findings and speculations on transfer of solutes and water during peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull.* 1987;7:119-29.
- ¹³⁵ Michailova KN. Electron-microscopic investigation on the mesothelium of human parietal peritoneum [abstract]. *CR Acad Bulg Sei.* 2001;54:105-108.
- ¹³⁶ Michailova K. An attempt to distinguish several types of peritoneal mesothelial cells [abstract]. *CR Acad Bulg Sei.* 1994;47:101-4.
- ¹³⁷ Simionescu M, Simionescu N. Organization of cell junctions in the peritoneal mesothelium. *J Cell Biol.* 1977;74:98-110.
- ¹³⁸ Michailova KN. Mesothelial lamellar bodies in norm and experimental conditions. Transmission and scanning electron microscopic observations on the peritoneum, pleura and pericardium. *Anat Embryol.* 2004;208:301-9.
- ¹³⁹ Bucher O, Wartenberg H. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen [abstract]. Bm: Hans Huber; 1989.

-
- ¹⁴⁰ Cunningham RS. The physiology of the serous membranes. *Physiol Rev.* 1926;6:242-80.
- ¹⁴¹ Raftery AT. Mesothelial cells in peritoneal fluid. *J Anat.* 1973;115:237-53.
- ¹⁴² Andrews P, Porter KL. The ultrastructural morphology and possible functional significance of mesothelial microvilli. *Anat Rec.* 1973;177:408-426.
- ¹⁴³ Yung S, Thomas GJ, Davies M. Induction of hyaluronan metabolism after mechanical injury of human peritoneal mesothelial cells in vitro. *Kidney Int.* 2000;58:1953-62.
- ¹⁴⁴ Tourneux F. Recherches sur l'epithelium des sereuses [abstract]. *J Anat Physiol.* 1874;10:66-69.
- ¹⁴⁵ Vogel A. Zur Struktur des Peritoneal Mesothels [abstract]. *Experientia.* 1957;13:54-5.
- ¹⁴⁶ Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Changes in the concentration of microvilli on the free surface of healing mesothelium are associated with alterations in surface membrane charge. *J Pathol.* 1996;180:333-9.
- ¹⁴⁷ Leblond CP, Inoue S. Structure, composition and assembly of basement membrane. *Am J Anat.* 1989;185:367-90.
- ¹⁴⁸ Martin GR, Rohrbach DH, Terranova VP, Liotta LA. Structure, function, and pathology of basement membranes. *Monogr Pathol.* 1983;24:16-30.
- ¹⁴⁹ Martinez-Hernandez A, Amenta PS. The basement membrane in pathology. *Lab Invest.* 1983;48:656-77.
- ¹⁵⁰ Leeson TS, Leeson CR. *Histology.* 4th edn. Philadelphia: WB Saunders Company; 1981.
- ¹⁵¹ Gartner LP, Hiatt JL. *Tratado de Histologia em Cores.* 1ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997.
- ¹⁵² Ohtsuka A, Murakami T. Anionic sites on the free surface of the peritoneal mesothelium: light and electron microscopic detection using cationic colloidal iron. *Arch Histol Cytol.* 1994;57:307-15.
- ¹⁵³ Shinohara H, Kominami R, Taniguchi Y, Yasutaka S. The distribution and morphology of lymphatic vessels on the peritoneal surface of the adult human diaphragm, as revealed by an ink-absorption method. *Okajima Folia Anat Jpn.* 2003;79:175-183.
- ¹⁵⁴ Vassilev V, Vidinov N, Michailova K. On the fine structure of the submesothelial lymph vessels in man. *CR Acad Bulg Sci.* 1986;39:141-4.
- ¹⁵⁵ Stedman TL. *Medical Dictionary for the health professions and nursing.* Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- ¹⁵⁶ Días-Plasencia J, Razúri-Araújo R. Factores pronósticos de sobrevida en cáncer gástrico con gânglios regionales negativos. *Rev Gastroent Peru.* 1999;19:26-34.
- ¹⁵⁷ Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg.* 1997; 84:1651-64.

-
- ¹⁵⁸ Siewert JR, Bottcher K, Roder JD. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg*. 1993;80:1015-18.
- ¹⁵⁹ Oh SJ, Hyung WJ, Li C, Song J, Kang W, Rha SY, Chung HC, Choi SH, Noh SH. The effect of spleen-preserving lymphadenectomy on surgical outcomes of locally advanced proximal gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2009;99:275-80.
- ¹⁶⁰ Chen CN, Chang CC, Su TE, Hsu WM, Jeng YM, Ho MC, Hsieh FJ, Lee PH, Kuo ML, Lee H, Chang KJ. Identification of Calreticulin as a Prognosis Marker and Angiogenic Regulator in Human Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:524-33.
- ¹⁶¹ Motoyama K, Inoue H, Nakamura Y, Uetake H, Sugihara K, Mori M. Clinical significance of high mobility group A2 in human gastric cancer and its relationship to let-7 microRNA family. *Clin Cancer Res*. 2008;14:2334-40.
- ¹⁶² Deng J, Liang H, Sun D, Zhang R, Zhan H, Wang X. Prognosis of gastric cancer patients with node-negative metastasis following curative resection: outcomes of the survival and recurrence. *Can J Gastroenterol*. 2008;22:835-9.
- ¹⁶³ Koga R, Yamamoto J, Ohyama S, Saiura A, Seki M, Seto Y, Yamaguchi T. Liver resection for metastatic gastric cancer: experience with 42 patients including eight long-term survivors. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37:836-42.
- ¹⁶⁴ Lee CC, Wu CW, Lo SS, Chen JH, Li AF, Hsieh MC, Shen KH, Lui WY. Survival predictors in patients with node-negative gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1014-8.
- ¹⁶⁵ Chen CN, Hsieh FJ, Cheng YM, Chang KJ, Lee PH. Expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in angiogenesis and clinical outcome of human gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2006;94:226-33.
- ¹⁶⁶ Li YM, Zhan WH, Han FH, He YL, Peng JS, Cai SR, Ma JP, Zhao G. Clinicopathological analysis of synchronous liver metastasis in gastric cancer and evaluation of surgical outcomes [abstract]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2006;9:127-30.
- ¹⁶⁷ Kim DY, Seo KW, Joo JK, Park YK, Ryu SY, Kim HR, Kim YJ, Kim SK. Prognostic factors in patients with node-negative gastric carcinoma: a comparison with node-positive gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006;12:1182-6.
- ¹⁶⁸ Tatsuguchi A, Matsui K, Shinji Y, Gudis K, Tsukui T, Kishida T, Fukuda Y, Sugisaki Y, Tokunaga A, Tajiri T, Sakamoto C. Cyclooxygenase-2 expression correlates with angiogenesis and apoptosis in gastric cancer tissue. *Hum Pathol*. 2004;35:488-95.
- ¹⁶⁹ Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg*. 2003;237:828-35.

-
- ¹⁷⁰ Wang CS, Hsieh CC, Chao TC, Jan YY, Jeng LB, Hwang TL, Chen MF, Chen PC, Chen JS, Hsueh S. Resectable gastric cancer: operative mortality and survival analysis [abstract]. *Chang Gung Med J*. 2002;25:216-27.
- ¹⁷¹ Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S, Bandoh T, Inomata M, Yasuda K, Tsuchihashi J, Kinukawa N. Gastric cancer with extragastric lymph node metastasis: multivariate prognostic study. *Gastric Cancer*. 2000;3:211-8.
- ¹⁷² Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Maeo S, Kitano S. Papillary adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer*. 2000;3:33-38.
- ¹⁷³ Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, Hirai T, Yasui K, Kato T, Tatematsu M. Quantitative detection of disseminated free cancer cells in peritoneal washes with real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction: a sensitive predictor of outcome for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg*. 2002;235:499-506.
- ¹⁷⁴ Lee KY, Noh SH, Hyung WJ, Lee JH, Lah KH, Choi SH, Min JS. Impact of splenectomy for lymph node dissection on long-term surgical outcome in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:402-6.
- ¹⁷⁵ Chen CN, Sung CT, Lin MT, Lee PH, Chang KJ. Clinicopathologic association of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression in gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2001;233:183-8.
- ¹⁷⁶ Bruno L, Nesi G, Montinaro F, Carassale G, Boddi V, Bechi P, Cortesini C. Clinicopathologic characteristics and outcome indicators in node-negative gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2000;74:30-2.
- ¹⁷⁷ Wu CY, Yeh HZ, Shih RT, Chen GH. A clinicopathologic study of mucinous gastric carcinoma including multivariate analysis. *Cancer*. 1999;85:1868-9.
- ¹⁷⁸ Tachibana M, Takemoto Y, Nakashima Y, Kinugasa S, Kotoh T, Dhar DK, Kohno H, Nagasue N. Serum carcinoembryonic antigen as a prognostic factor in resectable gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 1998;187:64-8.
- ¹⁷⁹ Watanabe A, Maehara Y, Okuyama T, Kakeji Y, Korenaga D, Sugimachi K. Gastric carcinoma with pyloric stenosis. *Surgery*. 1998;123:330-4.
- ¹⁸⁰ Hsu CP, Wu CC, Chen CY, Hsu NY, Jiun-Yi-Hsia, Wang PY. Clinical experience in radical lymphadenectomy for adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:544-51.
- ¹⁸¹ Maehara Y, Tomoda M, Tomisaki S, Ohmori M, Baba H, Akazawa K, Sugimachi K. Surgical treatment and outcome for node-negative gastric cancer. *Surgery*. 1997;121:633-9.
- ¹⁸² Maehara Y, Emi Y, Baba H, Adachi Y, Akazawa K, Ichiyoshi Y, Sugimachi K. Recurrences and related characteristics of gastric cancer. *Br J Cancer*. 1996;74:975-9

-
- ¹⁸³ Maehara Y, Oiwa H, Oda S, Sakaguchi Y, Endo K, Ohno S, Sugimachi K. Surgical treatment and prognosis for patients with gastric cancer lesions larger than ten centimeters in size. *Oncology*. 1995;52:35-40.
- ¹⁸⁴ Flyger HL, Christensen IJ, Thorup J, Håkansson TU, Nørgaard T. DNA aneuploidy in gastric carcinoma. Flow cytometric data related to survival, location, and histopathologic findings. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:258-64.
- ¹⁸⁵ Anai H, Maehara Y, Oshiro T, Baba H, Orita H, Okuyama T, Sugimachi K. Prognosis for patients with carcinoma in the middle third of the stomach. *J Surg Oncol*. 1993;53:204-7.
- ¹⁸⁶ Maehara Y, Takahashi I, Okuyama T, Orita H, Baba H, Anai H, Sugimachi K. Diagnostic factors in gastric cardia cancer invading the esophagus. *Cancer*. 1993;71:302-5.
- ¹⁸⁷ Yonemura Y, Ninomiya I, Ohoyama S, Kimura H, Yamaguchi A, Fushida S, Kosaka T, Miwa K, Miyazaki I, Endou Y. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in gastric carcinoma. Immunoreactivity for c-erbB-2 protein is an independent indicator of poor short-term prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer*. 1991;67:2914-8.
- ¹⁸⁸ Tonemura Y, Kamata T, Ohoyama S, Matumoto H, Kimura H, Kosaka T, Yamaguchi A, Miwa K, Miyazaki I. Relation of proliferative activity to survival in patients with advanced gastric cancer. *Anal Cell Pathol*. 1991;3:103-10.
- ¹⁸⁹ Oliphant M, Berne AS, Meyers MA. The subserous thoracoabdominal continuum: embryologic basis and diagnostic imaging of disease spread. *Abdom Imaging*. 1999;24: 211–219.
- ¹⁹⁰ Oliphant M, Berne AS, Meyers MA. The subperitoneal space: normal and pathologic anatomy. In: Meyers MA. *Dynamic radiology of the abdomen: normal and pathologic anatomy*. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994.
- ¹⁹¹ Oliphant M, Berne AS, Meyers MA. The subperitoneal space of the abdomen and pelvis: Planes of continuity. *AJR* 1996;167:1433-9.
- ¹⁹² Hirota T, Shimoda T, Sano R. Pathology of PM gastric cancer: relationship between early and advanced cancers [abstract]. *I to CHO (Stomach and Intestine) (Japanese)*. 1976;11:837-845.
- ¹⁹³ Harrison JC, Dean PJ, Vander Zwaag R, el-Zeky F, Wruble LD. Adenocarcinoma of the stomach with invasion limited to the muscularis propria. *Hum Pathol*. 1991;22:111-7.
- ¹⁹⁴ Nakamura K, Kamei T, Ohtomo N, Kinukawa N, Tanaka M. Gastric carcinoma confined to the muscularis propria: how can we detect, evaluate, and cure intermediate-stage carcinoma of the stomach? *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2251-5.

-
- ¹⁹⁵ 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.
- ¹⁹⁶ Otsuji E, Kuriu Y, Ichikawa D, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H. Characteristics of gastric carcinoma invading the muscularis propria. *J Surg Oncol.* 2005;92:104-8.
- ¹⁹⁷ Sarela AI, Turnbull AD, Coit DG, Klimstra D, Brennan MF, Karpeh MS. Accurate lymph node staging is of greater prognostic importance than subclassification of the T2 category for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:783-91.
- ¹⁹⁸ Komatsu S, Ichikawa D, Kurioka H, Kan K, Shioaki Y, Ueshima Y, et al. Prognostic and clinical evaluation of patients with T2 gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2005;52:965-8.
- ¹⁹⁹ Ichiyoshi Y, Tomoda M, Tomisaki S, Oda S, Ohno S, Maehara Y, Sugimachi K. Macroscopic appearance and biological character of gastric cancer invading the muscularis propria. *Hepatogastroenterology.* 1996;43:553-9.
- ²⁰⁰ Borrmann R. Geschwulste des Margens. In Henke F, Lubarsch O. Handbulch Spez Pathol Anat und Histo. Berlim: Springer-Verlag; 1926.
- ²⁰¹ Chi LH, Wu CW, Hsieh MC, Tsay SH, Lui WY. Gastric cancer invading the lamina muscularis propria [abstract]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1994;54:111-5.
- ²⁰² Maehara Y, Anai H, Moriguchi S, Watanabe A, Tsujitani S, Sugimachi K. Gastric carcinoma invading muscularis propria and macroscopic appearance. *Eur J Surg Oncol.* 1992;18: 131–4.
- ²⁰³ Park SS, Kim CS, Mok YJ, Kim SJ, Kim HI. Gastric cancer confined to the muscularis propria: a possible candidate for laparoscopic surgery or adjuvant therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:450-4.
- ²⁰⁴ Figueroa EFR; Quispe, D, Zapata, JC, Espinoza, FB; Payet E. Cáncer gástrico con invasión hasta la muscular propia. *Rev Gastroent Peru.* 2001;21:102-106.
- ²⁰⁵ Boku T, Nakane Y, Komada H, Nakagawa M, Hirozane N, Hioki K, Yamamoto M. Prognostic factors of "pm" gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 1991;92:17-23
- ²⁰⁶ Okuno K, Shigeoka H, Tanaka A, Hirai N, Matsumura E, Yasutomi M. Clinicopathological evaluation of T2-gastric cancer among age groups. *Hepatogastroenterology.* 2000;47:1180-2.
- ²⁰⁷ Sarela AI, Turnbull AD, Coit DG, Klimstra D, Brennan MF, Karpeh MS. Accurate Lymph Node Staging is of Greater Prognostic Importance Than Subclassification of the T2 Category for Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:783-91.

-
- ²⁰⁸ Fotia G, Marrelli D, De Stefano A, Pinto E, Roviello F. Factors influencing outcome in gastric cancer involving muscularis and subserosal layer. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:930-4.
- ²⁰⁹ Ojima H, Araki K, Kato T, Okamura K, Manda R, Hirayama I, Hosouchi Y, Nishida Y, Kuwano H. Clinicopathological characteristics and outcome indicators of stage II gastric cancer according to the Japanese classification of gastric cancer. *Anticancer Res.* 2006;26:1385-90.
- ²¹⁰ Iriyama K, Miki C, Ilunga K, Osawa T, Tsuchibashi T, Suzuki H. Prognostic significance of histological type in gastric carcinoma with invasion confined to the stomach wall. *Br J Surg.* 1993;80:890-2.
- ²¹¹ Ishigami S, Natsugoe S, Miyazono F, Hata Y, Uenosono Y, Sumikura S, Matsumoto M, Tokuda K, Nakajo A, Hokita S, Aikou T. Clinical merit of subdividing gastric cancer according to invasion of the muscularis propria. *Hepatogastroenterology.* 2004;51:869-71.
- ²¹² Tachibana M, Dhar DK, Kinugasa S, Yoshimura H, Shibakita M, Fujii T, Ueda S, Kubota H, Kohno H, Nagasue N. Prognosis of Patients with T2N0 Tumors in the Alimentary Tract: Should They Be Considered as Early Cancers? *Digestion.* 2002; 66:19-22.
- ²¹³ Abe S, Yoshimura H, Nagaoka S, et al. Long-term results of operation for carcinoma of the stomach in T1/T2 stages: critical evaluation of the concept of early carcinoma of the stomach. *J Am Coll Surg.* 1995;181:389-96.
- ²¹⁴ Wang CS, Hsueh S, Chao TC, et al. Prognostic study of gastric cancer without serosal invasion: reevaluation of the definition of early gastric cancer. *J Am Coll Surg.* 1997;185:476-80.
- ²¹⁵ Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet.* 1986;2; 996-999.
- ²¹⁶ Dexter SP, Sue-Ling H, McMahon MJ, Quirke P, Mapstone N, Martin IG. Circumferential resection margin involvement: an independent predictor of survival following surgery for oesophageal cancer. *Gut.* 2001;48:667-70.
- ²¹⁷ Bando E, Kawamura T, Kinoshita K, Takahashi S, Maeda A, Osada S, Tsubosa Y, Yamaguchi S, Uesaka K, Yonemura Y. Magnitude of serosal changes predicts peritoneal recurrence of gastric cancer. *J Am Coll Surg.* 2003;197:212-22.
- ²¹⁸ Ichiyoshi Y, Maehara Y, Tomisaki S, Oiwa H, Sakaguchi Y, Ohno S, Sugimachi K. Macroscopic intraoperative diagnosis of serosal invasion and clinical outcome of gastric cancer: risk of underestimation. *J Surg Oncol.* 1995;59:255-60.

-
- ²¹⁹ Matsusaka T, Mitsudomi T, Wakasugi K, Takenaka M, Kume K, Fujinaga Y, Teraoka H, Fuchigami T, Iwashita A. Surgical problems encountered in cases of S0 (serosal invasion-free) gastric cancers [abstract]. *Gan No Rinsho*. 1988;34:1943-50.
- ²²⁰ Wei ZQ, Maeta M, Yoshida H, Ikeguchi M, Tsujitani S, Nobuaki Kaibara N. Immunohistochemical Detection of Occult Serosal Microinvasion in Primary Lesions of Gastric Cancer with Subserosal Invasion. *Yonago Acta Medica*. 2003;46:125–31.
- ²²¹ Cai J, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Micrometastasis in lymph nodes and microinvasion of the muscularis propria in primary lesions of submucosal gastric cancer. *Surgery*. 1999;126:32–39.
- ²²² Sedmak DD, Meineke TA, Knechtges DS. Detection of metastatic breast carcinoma with monoclonal antibodies to cytokeratin. *Arc Pathol Lab Med*. 1989; 113:786-9.
- ²²³ Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R, Mojzisek C, Houchens D, Martin EW. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Dukes' B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. *Cancer*. 1994;73:563–569.
- ²²⁴ Maehara Y, Oshiro T, Endo K, Baba H, Oda S, Ichiyoshi Y, et al. Clinical significance of occult micrometastasis in lymph nodes from patients with early gastric cancer who died of recurrence. *Surgery*. 1996;119:397-402.
- ²²⁵ Yan-Quiroz EF, Díaz-Plasencia JA, Burgos-Chávez OB, Rojas-Vergara AM, Santillán-Medina J, Vilela-Guillén ES, Balmaceda-Fraselle T. Factores pronósticos de sobrevida quinquenal de pacientes con carcinoma gástrico avanzado resecable con serosa expuesta. *Rev Gastroenterol Peru*. 2003;23:184-191.
- ²²⁶ Sheen-Chen SM, Chou CW, Chen MC, Chen FC, Chen YS, Chen JJ. Adenocarcinoma in the middle third of the stomach--an evaluation for the prognostic significance of clinicopathological features. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:1488-94.
- ²²⁷ Yasuda K, Shiraishi N, Inomata M, Shiroshita H, Izumi K, Kitano S. Prognostic significance of macroscopic serosal invasion in advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2007;54:2028-31.
- ²²⁸ Ming SC. Gastric carcinoma: A pathological classification. *Cancer*. 1977;39:2475-85.
- ²²⁹ Abe S, Shiraishi M, Nagaoka S, Yoshimura H, Dhar DK, Nakamura T. Serosal invasion as the single prognostic indicator in stage IIIA (T3N1M0) gastric cancer. *Surgery*. 1991;109:582-8.
- ²³⁰ Iitsuka Y, Matsui T, Hirooka Y, Kobayashi Y, Kishimoto H, Hiraoka H, Kimura A, Koga S. Prognosis of gastric cancer patients with special reference to the area of serosal cancerous invasion [abstract]. *Gan No Rinsho*. 1987;33:273-7.

-
- ²³¹ Koga S, Kaibara N, Iitsuka Y, Kudo H, Kimura A, Hiraoka H. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells in gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1984;108:236-8.
- ²³² Ribeiro U Jr, Gama-Rodrigues JJ, Bitelman B, Ibrahim RE, Safatle-Ribeiro AV, Laudanna AA, Pinotti HW. Value of peritoneal lavage cytology during laparoscopic staging of patients with gastric carcinoma. *Surg Laparosc Endosc.* 1998;8:132-5
- ²³³ Baba H, Korenaga D, Haraguchi M, Okamura T, Saito A, Watanabe A, Sugimachi K. Width of serosal invasion and prognosis in advanced human gastric cancer with special reference to the mode of tumor invasion. *Cancer.* 1989;64: 2482-6
- ²³⁴ Maehara Y, Sakaguchi Y, Moriguchi S, Orita H, Korenaga D, Kohnoe S, Sugimachi K. Signet ring cell carcinoma of the stomach. *Cancer.* 1992;69:1645-50.
- ²³⁵ Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Kikuchi S, Yamauchi H. Gastric cancer with invasion limited to the muscularis propria. *Int Surg.* 1999;84:7-14.
- ²³⁶ Oyama S, Nakajima T, Ota K, Ishihara S, Wakabayashi K, Nishi M. Prognostic factors of the gastric cancer patients without distant metastasis [abstract]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1994;21:1762-7.
- ²³⁷ Roukos DH, Lorenz M, Karakostas K, Paraschou P, Batsis C, Kappas AM. Pathological serosa and node-based classification accurately predicts gastric cancer recurrence risk and outcome, and determines potential and limitation of a Japanese-style extensive surgery for Western patients: A prospective with quality control 10-year follow-up Study. *Br J Cancer.* 2001;84:1602-9.
- ²³⁸ Ichikura T, Fujino K, Ikawa H, Tomimatsu S, Uefuji K, Tamakuma S. Proposal of a risk score for recurrence in patients with curatively resected gastric cancer. *Surg Today.* 1993;23:759-64.
- ²³⁹ Takeda J, Koufujii K, Tanaka T, Kodama I, Hashimoto K, Kakegawa T. Retrospective studies of gastric subserosal (ss) cancer in comparison to pm- and se-cancers. *Kurume Med J.* 1992;39:83-7.
- ²⁴⁰ Isozaki H, Okajima K, Kawashima Y, Yamada S, Nakata E, Nishimura J, Ichinona T. Prognostic value of the number of metastatic lymph nodes in gastric cancer with radical surgery. *J Surg Oncol.* 1993;53:247-51.
- ²⁴¹ Wu CC, Fang TH, Yang MD, Wu TC, Liu TJ. Gastrectomy for advanced gastric carcinoma with invasion to the serosa. *Int Surg.* 1992;77:144-8.
- ²⁴² Baba H, Korenaga D, Okamura T, Saito A, Sugimachi K. Prognostic factors in gastric cancer with serosal invasion. Univariate and multivariate analyses. *Arch Surg.* 1989;124:1061-4.

-
- ²⁴³ Kaibara N, Maeta M, Koga S. Modified radical lymph node dissection in the treatment of gastric cancer invading the gastric serosa [abstract]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1988;89:1521-3.
- ²⁴⁴ Ishihara S, Nakajima T, Ota K, Oyama S, Wakabayashi K, Nishi M. The treatment and clinical issue of gastric cancer with infiltrating the adjacent organs [abstract]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1994;21:1793-9
- ²⁴⁵ Kim YH, Lee KH, Park SH, Kim HH, Hahn S, Park DJ, Lee HS. Staging of T3 and T4 Gastric Carcinoma with Multidetector CT: Added Value of Multiplanar Reformations for Prediction of Adjacent Organ Invasion. *Radiology*. 2009;250:767-75.
- ²⁴⁶ Hanazaki K, Sodeyama H, Mochizuki Y, Igarashi J, Yokoyama S, Sode Y, Wakabayashi M, Kawamura N, Miyazaki T. Palliative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:285-9.
- ²⁴⁷ Zhang X, Huang C, Yin F. Evaluation of surgical resection for gastric cancer extending to adjacent organs [abstract]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1995;33:603-5.
- ²⁴⁸ Kishimoto H, Koga S. Evaluation of gastrectomy combined with the resection of other organs in the treatment of gastric cancer. *Jpn J Surg*. 1979; 9:173-9.
- ²⁴⁹ Maehara Y, Oiwa H, Tomisaki S, Sakaguchi Y, Watanabe A, Anai H, Sugimachi K. Prognosis and surgical treatment of gastric cancer invading the pancreas. *Oncology*. 2000;59:1-6.
- ²⁵⁰ Korenaga D, Okamura T, Baba H, Saito A, Sugimachi K. Results of resection of gastric cancer extending to adjacent organs. *Br J Surg*. 1988;75:12-5.
- ²⁵¹ Papachristou DN, Shiu MH. Management by en bloc multiple organ resection of carcinoma of the stomach invading adjacent organs. *Surg Gynecol Obstet*. 1981;152:483-7.
- ²⁵² Saito H, Tsujitani S, Maeda Y, Fukuda K, Yamaguchi K, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Combined resection of invaded organs in patients with T4 gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2001;4:206-11.
- ²⁵³ Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono HA, Nagahori Y, Takahashi M, Kito F, Shimada H. Surgical outcomes in patients with T4 gastric carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2006;202:223-30.
- ²⁵⁴ Otsuji E, Sawai K, Yamaguchi T, Hagiwara A, Okamoto K, Kobayashi S, Yamagishi H. Results of combined complete removal of directly invaded organs with the stomach in patients with advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:1731-3.
- ²⁵⁵ Isozaki H, Tanaka N, Tanigawa N, Okajima K. Prognostic factors in patients with advanced gastric cancer with macroscopic invasion to adjacent organs treated with radical surgery. *Gastric Cancer*. 2000;3:202-210.

-
- ²⁵⁶ Ohta J, Kodama I, Takamiya H, Mizutani K, Yano S, Aoyagi K, Koufuji K, Takeda J, Shirouzu K. A clinicopathological study of distal advanced gastric carcinoma with duodenal invasion. *Kurume Med J*. 1996;43:189-98.
- ²⁵⁷ Gunderson LL. Gastric cancer--patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:150-61.
- ²⁵⁸ Landry J, Tepper J, Wood W. Analysis of survival and local control following surgery for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19:1357-62.
- ²⁵⁹ Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic looks): Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8:1-11.
- ²⁶⁰ Horn RC. Carcinoma of the stomach: Autopsy findings in untreated cases. *Gastroenterology*. 1955;29:515-25.
- ²⁶¹ McNeer G, Vandenberg H, Donn FY. A critical evaluation of subtotal gastrectomy for the cure of cancer of the stomach. *Ann Surg*. 1957;134:2-7.
- ²⁶² Stout AP: Pathology of carcinoma of the stomach. *Arch Surg*. 1943;46:807-822.
- ²⁶³ Thomson FB, Robins RE: Local recurrence following subtotal resection for gastric carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1952; 95:341-344.
- ²⁶⁴ Wisbeck WM, Becher EM, Russell AH: Adenocarcinoma of the stomach: Autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologist. *Radiother Oncol*. 1986;7:13-18.
- ²⁶⁵ Wangensteen OH, Lewis FJ, Arhelger SW. An interim report upon the "Second Look" procedure for cancer of the stomach, colon, and rectum and for "Limited intraperitoneal carcinosis." *Surg Gynecol Obstet*. 1954;99:257-67.
- ²⁶⁶ Wangensteen OH, Sosin H. How can the outlook in alimentary tract cancer be improved? *Am J Surg*. 1968;115:7-16.
- ²⁶⁷ Arhelger SW, Lober PH, Wangensteen OH. Dissection of the hepatic pedicle and retropancreaticoduodenal areas for cancer of the stomach. *Surgery* 1955;38:675-8.
- ²⁶⁸ Klinge U, Ackermann D, Lynen-Jansen P, Mertens PR. The risk to develop a recurrence of a gastric cancer-is it independent of time? *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:149-55.
- ²⁶⁹ Meyerhardt JA, Fuchs CS. Adjuvant therapy in gastric cancer: can we prevent recurrences. *Oncology*. 2003;17:714-21.
- ²⁷⁰ Rohatgi PR, Yao JC, Hess K, Schnirer I, Rashid A, Mansfield PF, Pisters PW, Ajani JA. Outcome of gastric cancer patients after successful gastrectomy: influence of the type of recurrence and histology on survival. *Cancer*. 2006;107:2576-80.

-
- ²⁷¹ Bennett JJ, Gonen M, D'Angelica M, Jaques DP, Brennan MF, Coit DG. Is detection of asymptomatic recurrence after curative resection associated with improved survival in patients with gastric cancer? *J Am Coll Surg*. 2005;201:503-10
- ²⁷² Böhner H, Zimmer T, Hopfenmüller W, Berger G, Buhr HJ. Detection and prognosis of recurrent gastric cancer. Is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? *Hepatogastroenterology*. 2000;47:1489-94.
- ²⁷³ Ahn HS, Kim JW, Yoo MW, Park do J, Lee HJ, Lee KU, Yang HK. Clinicopathological features and surgical outcomes of patients with remnant gastric cancer after a distal gastrectomy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1632-9.
- ²⁷⁴ Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, Yasuda K, Adachi Y, Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Cancer*. 2000;89:255-61.
- ²⁷⁵ Yokota T, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K, Takahashi M, Ishiyama S, Murata K, Yamauchi H. Early and late recurrences after gastrectomy for gastric cancer: a multiple logistic regression analysis. *Ups J Med Sci*. 2002;107:17-22.
- ²⁷⁶ Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Prediction of early and late recurrence after curative resection for gastric carcinoma. *Cancer*. 1996;77:2445-8.
- ²⁷⁷ Wu CW, Lo SS, Shen KH, Hsieh MC, Chen JH, Chiang JH, Lin HJ, Li AF, Lui WY. Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg*. 2003;27:153-8.
- ²⁷⁸ Otsuji E, Kuriu Y, Ichikawa D, Okamoto K, Ochiai T, Hagiwara A, Yamagishi H. Time to death and pattern of death in recurrence following curative resection of gastric carcinoma: analysis based on depth of invasion. *World J Surg*. 2004;28:866-9.
- ²⁷⁹ Guglielmi A, de Manzoni G, Laterza E, Veraldi GF, Borzellino G, Di Leo A, Bonfiglio M. Recurrence of stomach cancer following surgery. *Ann Ital Chir*. 1998;69:595-9.
- ²⁸⁰ Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2000;87:236-42.
- ²⁸¹ Lee CC, Lo SS, Wu CW, Shen KH, Li AF, Hsieh MC, Lui WY. Peritoneal recurrence of gastric adenocarcinoma after curative resection. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:1720-2.
- ²⁸² Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D, Sugimachi K, Nose Y. Risk factors which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer. *Surg Oncol*. 1992;1:341-6.
- ²⁸³ Ohno S, Maehara Y, Ohiwa H, Oshiro T, Kakeji Y, Baba H, Furusawa M, Sugimachi K. Peritoneal dissemination after a curative gastrectomy in patients with undifferentiated adenocarcinoma of the stomach. *Semin Surg Oncol*. 1994;10:117-20.

-
- ²⁸⁴ Yuan X, Shao Y, Cui X, Zheng C. Postoperative recurrence of T2 stage gastric cancer [abstract]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2000;38:499-501.
- ²⁸⁵ Takeuchi H, Kakeji Y, Tokunaga E, Koga T, Maehara Y, Sugimachi K. Prediction of recurrence after curative resection of gastric carcinoma invading the muscularis propria: a multivariate analysis. *Gastric Cancer*. 2000;3:28-32.
- ²⁸⁶ Wayman J, Bennett MK, Raimes SA, Griffin SM. The pattern of recurrence of adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction. *Br J Cancer*. 2002;86:1223-9.
- ²⁸⁷ Blomjous JG, Hop WC, Langenhorst BL, Kate FJ, Eykenboom WM, Tilanus HW. Adenocarcinoma of the gastric cardia. Recurrence and survival after resection. *Cancer*. 1992;70:569-74.
- ²⁸⁸ de Manzoni G, Pedrazzani C, Pasini F, Durante E, Gabbani M, Grandinetti A, Guglielmi A, Griso C, Cordiano C. Pattern of recurrence after surgery in adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:506-10.
- ²⁸⁹ Athlin L, Lundskog B, Stenling R, Eriksson S. Local recurrence and long-term survival in patients with gastric cancer--analysis of possible impact of clinicopathological parameters. *Eur J Surg Oncol*. 1995;21:162-7.
- ²⁹⁰ Marrelli D, De Stefano A, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Roviello F. Prediction of recurrence after radical surgery for gastric cancer: a scoring system obtained from a prospective multicenter study. *Ann Surg*. 2005;241:247-55.
- ²⁹¹ Patel PR, Yao JC, Hess K, Schnirer I, Rashid A, Ajani JA. Effect of timing of metastasis/disease recurrence and histologic differentiation on survival of patients with advanced gastric cancer. *Cancer*. 2007;110:2186-90.
- ²⁹² D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2004;240:808-16.
- ²⁹³ Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, De Stefano A; Italian Research Group for Gastric Cancer. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg*. 2003;90:1113-9.
- ²⁹⁴ Muratore A, Zimmitti G, Lo Tesoriere R, Mellano A, Massucco P, Capussotti L. Low rates of loco-regional recurrence following extended lymph node dissection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:588-92.
- ²⁹⁵ Ringash J, Smalley SR, Gunderson LL. Locoregional control remains a critical issue in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2008;11:64-5.

-
- ²⁹⁶ Dockerty MB. Pathologic aspects of primary malignant neoplasms of the stomach, in: ReMine WH, Priestley JT, Berkson J (eds): *Cancer of the Stomach*. Philadelphia: Saunders; 1964.
- ²⁹⁷ Shchepotin I, Evans SR, Shabahang M, Cherny V, Buras RR, Zadorozhny A, Nauta RJ. Radical treatment of locally recurrent gastric cancer. *Am Surg*. 1995;61:371-6.
- ²⁹⁸ Park CH, Song KY, Kim SN. Treatment results for gastric cancer surgery: 12 years' experience at a single institute in Korea. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:36-41.
- ²⁹⁹ Maehara Y, Oshiro T, Baba H, Ohno S, Kohnoe S, Sugimachi K. Lymphatic invasion and potential for tumor growth and metastasis in patients with gastric cancer. *Surgery*. 1995;117:380-5.
- ³⁰⁰ de Liaño AD, Yarnoz C, Aguilar R, Artieda C, Ortiz H. Surgical treatment of recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2008;11:10-4.
- ³⁰¹ Yamada H, Morita T, Fujita M, Miyasaka Y, Senmaru N, Oshikiri T. Radical operation for recurring gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2006;53:309-12.
- ³⁰² Takeyoshi I, Ohwada S, Ogawa T, Kawashima Y, Ohya T, Kawate S, Nakasone Y, Arai K, Ikeya T, Morishita Y. The resection of non-hepatic intraabdominal recurrence of gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:1479-81.
- ³⁰³ Yook JH, Oh ST, Kim BS. Clinical prognostic factors for ovarian metastasis in women with gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2007;54:955-9.
- ³⁰⁴ Lim DH, Kim DY, Kang MK, Kim YI, Kang WK, Park CK, Kim S, Noh JH, Joh JW, Choi SH, Sohn TS, Heo JS, Park CH, Park JO, Lee JE, Park YJ, Nam HR, Park W, Ahn YC, Huh SJ. Patterns of failure in gastric carcinoma after D2 gastrectomy and chemoradiotherapy: a radiation oncologist's view. *Br J Cancer*. 2004;91:11-7.
- ³⁰⁵ Buzzoni R, Bajetta E, Di Bartolomeo M, Miceli R, Beretta E, Ferrario E, Mariani L. Pathological features as predictors of recurrence after radical resection of gastric cancer. *Br J Surg*. 2006;93:205-9.
- ³⁰⁶ Schwarz RE, Zagala-Nevarez K. Recurrence patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:394-400.
- ³⁰⁷ Carboni F, Lepiane P, Santoro R, Lorusso R, Mancini P, Carlini M, Santoro E. Treatment for isolated loco-regional recurrence of gastric adenocarcinoma: does surgery play a role? *World J Gastroenterol*. 2005;11:7014-7.
- ³⁰⁸ Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the cardia: carcinoma of the gastroesophageal junction - classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus*. 1996;9:173-82.

-
- ³⁰⁹ World Health Organization. *The use and interpretation of antropometry*. Geneva: WHO; 1995.
- ³¹⁰ Maruyama K, Okabaiashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer in Japan and its limits of radicality. *World J Surg*. 1987;11:418-25.
- ³¹¹ Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J*. 2005;81:419-24.
- ³¹² Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12:354-62.
- ³¹³ DeMeester SR. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:12-30.
- ³¹⁴ Capelle LG, de Vries AC, Looman CW, Casparie MK, Boot H, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *Eur J Cancer*. 2008;44:2470-6.
- ³¹⁵ Morgner A, Bayerdörffer E, Neubauer A, Stolte M. Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29:593-607.
- ³¹⁶ Liao SR, Dai Y, Huo L, Yan K, Zhang L, Zhang H, Gao W, Chen MH. Transabdominal ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2004;10:3399-404
- ³¹⁷ Suk KT, Lim DW, Kim MY, Park DH, Kim KH, Kim JM, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Baik SK, Park SJ. Thickening of the gastric wall on transabdominal sonography: a sign of gastric cancer. *J Clin Ultrasound*. 2008;36(8):462-6
- ³¹⁸ Ishigami S, Yoshinaka H, Sakamoto F, Natsugoe S, Tokuda K, Nakajo A, Matsumoto M, Okumura H, Hokita S, Aikou T. Preoperative assessment of the depth of early gastric cancer invasion by transabdominal ultrasound sonography (TUS): a comparison with endoscopic ultrasound sonography (EUS). *Hepatogastroenterology*. 2004;51:1202-5
- ³¹⁹ Ozmen MM, Zulfikaroglu B, Ozalp N, Ziraman I, Hengirmen S, Sahin B. Staging laparoscopy for gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2003;13:241-4
- ³²⁰ Cho JS, Kim JK, Rho SM, Lee HY, Jeong HY, Lee CS. Preoperative assessment of gastric carcinoma: value of two-phase dynamic CT with mechanical iv. injection of contrast material. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;163:69-75.
- ³²¹ Cook AO, Levine BA, Sirinek KR, Gaskill HV. Evaluation of gastric adenocarcinoma. Abdominal computed tomography does not replace celiotomy. *Arch Surg*. 1986;121:603-6.
- ³²² Triller J, Roder R, Stafford A, Schroder R. CT in advanced gastric carcinoma: is exploratory laparotomy avoidable? *Eur J Radiol*. 1986;6:181-6.

-
- ³²³ Sussman SK, Halvorsen Jr RA, Illescas FF, Cohan RH, Saeed M, Silverman PM, Thompson WM, Meyers WC. Gastric adenocarcinoma: CT versus surgical staging. *Radiology*. 1988;167:335-40.
- ³²⁴ Dulchavsky S, Dahn MS, Wilson RF. The preoperative staging of malignant tumors of the stomach by computed tomography and liver function tests. *Curr Surg*. 1989;46:26-8.
- ³²⁵ Kim JJ, Jung HC, Song IS, Choi KW, Kim CY, Han JK, et al. Preoperative evaluation of the curative resectability of gastric cancer by abdominal computed tomography and ultrasonography: a prospective comparison study. *Korean J Intern. Med* 1997;12:1-6.
- ³²⁶ 25. D'elia F, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol*. 2000;10:1877-85.
- ³²⁷ Kesley R, Correa JHS, Castro L, Souza Filho O, Oliveira, Martins I, Pinto CE, Correia M, Bromberg SH, Mello ELR, Dias JA. Lymph Nodes Number in Surgical Specimen Modifies Prognosis in Advanced Stage Gastric Cancer Patients: Study of the Will-Rogers Phenomenon. *Appl Cancer Res*. 2005;25:122-9.
- ³²⁸ Sticca RP. Peritoneal carcinomatosis: a final frontier. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:484-5.
- ³²⁹ Lauren P. The two histological main types of gastric cancer: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
- ³³⁰ Theuer CP, Kurosaki T, Taylor TH, Anton-Culver H. Unique features of gastric carcinoma in the young: a population-based analysis. *Cancer*. 1998;83:25-33.
- ³³¹ Matley PJ, Dent DM, Madden MV, Price SK. Gastric carcinoma in young adults. *Ann Surg*. 1988;207:593-6.
- ³³² Kath R, Fiebler J, Schneider CP, Höffken K. Gastric cancer in very young adults: apropos four patients and a review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2000;126:233-7.
- ³³³ Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Akiyama H. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Surg*. 2004;91:1319-24.
- ³³⁴ Adachi Y, Suematsu T, Shiraishi N, Tanimura H, Morimoto A, Kitano S. Perigastric lymph node status as a prognostic indicator in patients with gastric cancer. *Br J Surg*. 1998;85:1281-4.
- ³³⁵ Wu CW, Hsieh MC, Lo SS, Tsay SH, Lui WY, P'eng FK. Relation of number of positive lymph nodes to the prognosis of patients with primary gastric adenocarcinoma. *Gut*. 1996;38:525-7.
- ³³⁶ Takeno S, Noguchi T, Kikuchi R, Sato T, Uchida Y, Yokoyama S. Analysis of the survival period in resectable stage IV gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:215-21

-
- ³³⁷ Shibuya H, Nishida R, Koide S, Kurokawa J, Okita K. Clinicopathological study of mucinous gastric carcinoma. *Ann Chir Gynaecol*. 2000;89:273-6.
- ³³⁸ Kim JP, Kwon OJ, Oh ST, Yang HK. Results of surgery on 6589 gastric cancer patients and immunochemosurgery as the best treatment of advanced gastric cancer. *Ann Surg*. 1992;216:269-78
- ³³⁹ Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer*. 1993;72:2089-97
- ³⁴⁰ Korenaga D, Haraguchi M, Okamura T, Baba H, Saito A, Sugimachi K. DNA ploidy and tumor invasion in human gastric cancer. Histopathologic differentiation. *Arch Surg*. 1989;124:314-8.
- ³⁴¹ Wilkinson NW, Howe J, Gay G, Patel-Parekh L, Scott-Conner C, Donohue J. Differences in the pattern of presentation and treatment of proximal and distal gastric cancer: results of the 2001 gastric patient care evaluation. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1644-50.
- ³⁴² Yao JC, Schnirer II, Reddy S, Chiang S, Najam A, Yu C, Giacco G, Hess K, Rashid A, Xie K, Lynch P, Ajani JA. Effects of sex and racial/ethnic group on the pattern of gastric cancer localization. *Gastric Cancer*. 2002;5:208-12.
- ³⁴³ Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*. 1999;230:170-8.
- ³⁴⁴ De Manzoni G, Verlato G, Roviello F, Di Leo A, Marrelli D, Morgagni P, Pasini F, Saragoni L, Tomezzoli A; Italian Research Group for Gastric Cancer. Subtotal versus total gastrectomy for T3 adenocarcinoma of the antrum. *Gastric Cancer*. 2004;7:183-4
- ³⁴⁵ Cucchiara G, Picconi A, Daffinà A, Mascagni P Jr, Postiglione V. Total gastrectomy versus subtotal gastrectomy in the surgical treatment of stage II and III gastric cancer. Preliminary results. *G Chir*. 1988;9:241-7
- ³⁴⁶ Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Crose N, Gennari L. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*. 1997;226:613-20.
- ³⁴⁷ Tianhang L, Guoen F, Jianwei B, Liye M. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1263-7.
- ³⁴⁸ Duraker N, Sisman S, Can G. The significance of perineural invasion as a prognostic factor in patients with gastric carcinoma. *Surg Today*. 2003;33:95-100.
- ³⁴⁹ Mori M, Adachi Y, Kamakura T, Ikeda Y, Maehara Y, Sugimachi K. Neural invasion in gastric carcinoma. *J Clin Pathol*. 1995;48:137-42.

-
- ³⁵⁰ Tanaka A, Yoshikawa H, Okuno K, Koh K, Watatani M, Matsumura E, Yasutomi M. The importance of neural invasion (NI) as a prognostic factor in diffuse invasive gastric cancer. *Surg Today*. 1997;27:692-5.
- ³⁵¹ Wagner PK, Ramaswamy A, Rüschhoff J, Schimitz-Moormann P, Rothmund M. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis in gastric cancer. *Br J Surg*. 1991;78:825-7
- ³⁵² Candela FC, Urmacher C, Brennan MF. Comparison of the conventional method of lymph node staging with a comprehensive fat-clearing method for gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 1990; 8:1828-32
- ³⁵³ Bunt AMG, Hermans J, van de Velde CJH, Sasako M, Hoefsloot FAM, Fleuren G, Bruijn JA. Lymph node retrieval in a randomized trial on Western-Type versus Japanese-Type surgery in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14:2289-94
- ³⁵⁴ Chuwa EW, Khin LW, Chan WH, Ong HS, Wong WK. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in gastric cancer in Singapore. *Gastric Cancer*. 2005;8:228-37.
- ³⁵⁵ Rosenberg R, Nekarda H, Bauer P, Schenck U, Hoefler H, Siewert JR. Free peritoneal tumour cells are an independent prognostic factor in curatively resected stage IB gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2006;93:325-31.
- ³⁵⁶ Ribeiro U Jr, Safatle-Ribeiro AV, Zilberstein B, Mucerino D, Yagi OK, Bresciani CC, Jacob CE, Iryia K, Gama-Rodrigues J. Does the intraoperative peritoneal lavage cytology add prognostic information in patients with potentially curative gastric resection? *J Gastrointest Surg*. 2006;10:170-6.
- ³⁵⁷ Funami Y, Tokumoto N, Miyauchi H, Ochiai T, Kuga K. Prognostic value of peritoneal lavage cytology and chemotherapy during surgery for advanced gastric cancer. *Int Surg*. 1999;84:220-4
- ³⁵⁸ Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T. Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol*. 1999;72:60-4
- ³⁵⁹ Hayes N, Wayman J, Wadehra V, Scott DJ, Raimes SA, Griffin SM. Peritoneal cytology in the surgical evaluation of gastric carcinoma. *Br J Cancer*. 1999;79:520-4
- ³⁶⁰ Ribeiro U Jr, Gama-Rodrigues JJ, Safatle-Ribeiro AV, Bitelman B, Ibrahim RE, Ferreira MB, Laudanna AA, Pinotti HW. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells obtained by laparoscopic peritoneal lavage in patients with gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 1998;2:244-9.
- ³⁶¹ Mori K, Suzuki T, Uozaki H, Nakanishi H, Ueda T, Matsuno Y, Kodera Y, Sakamoto H, Yamamoto N, Sasako M, Kaminishi M, Sasaki H. Detection of minimal gastric cancer cells

in peritoneal washings by focused microarray analysis with multiple markers: clinical implications. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1694-702.

³⁶² Fukumoto Y, Ikeguchi M, Matsumoto S, Inoue M, Osaki T, Fukuda K, Saito H, Tatebe S, Tsujitani S. Detection of cancer cells and gene expression of cytokines in the peritoneal cavity in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006;9:271-6

³⁶³ Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, Fushida S, Fujimura T, Nishimura G, Miwa K. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg*. 1999;178:256-62.

³⁶⁴ de Manzoni G, Verlato G, Di Leo A, Tomezzoli A, Pedrazzani C, Pasini F, Piubello Q, Cordiano C. Peritoneal cytology does not increase the prognostic information provided by TNM in gastric cancer. *World J Surg*. 2006;30:579-84.

³⁶⁵ Fujiwara Y, Doki Y, Taniguchi H, Sohma I, Takiguchi S, Miyata H, Yamasaki M, Monden M. Genetic detection of free cancer cells in the peritoneal cavity of the patient with gastric cancer: present status and future perspectives. *Gastric Cancer*. 2007;10:197-204.

³⁶⁶ Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2007;10:29-34.

³⁶⁷ Wang JY, Lin SR, Lu CY, Chen CC, Wu DC, Chai CY, Chen FM, Hsieh JS, Huang TJ. Gastric cancer cell detection in peritoneal lavage: RT-PCR for carcinoembryonic antigen transcripts versus the combined cytology with peritoneal carcinoembryonic antigen levels. *Cancer Lett*. 2005;223:129-35

³⁶⁸ Yamashita K, Sakuramoto S, Kikuchi S, Katada N, Kobayashi N, Watanabe M. Strong association of lymph node metastasis with intraperitoneal free cancer cell (IFCC) in advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2008;55:1873-7.

³⁶⁹ Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Wil Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading for survival in cancer. *New Engl J Med*. 1985;312:1604-9.

³⁷⁰ Brennan MF. Lymph-node dissection for gastric cancer. *New Engl J Med*. 1999;340:956-8.

³⁷¹ Linhares E, Monteiro M, Kesley R, Eduardo Santos C, Filho OS, Simões JH. Major hepatectomy for isolated metastases from gastric adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2003;5:235-7.

³⁷² Okusa T, Nakane Y, Boku T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;170:488-94.

-
- ³⁷³ Sweitzer KL, Nathanson SD, Nelson LT, Zachary C. Irrigation does not dislodge or destroy tumor cells adherent to the tumor bed. *J Surg Oncol* 1993; 53: 184-90
- ³⁷⁴ Nishimura S, Chung YS, Yashiro M, Inoue T, Sowa M. Role of adhesion molecules for the interaction between gastric carcinoma cells and the peritoneum in the peritoneal implantation. *Proc Am Ass Cancer Res*, 86th annual meeting, Toronto, 1995; 36: 67
- ³⁷⁵ Asao T, Nagamachi Y, Morinaga N, Shitara Y, Takenoshita S, Yazawa S. Fucosyltransferases of the peritoneum contributed to the adhesion of cancer cells to the mesothelium. *Cancer*. 1995;75:1539-44
- ³⁷⁶ Wu CW, Hsieh MC, Lo SS, Tsay SH, Lui WY, P'eng FK. Relation of number of positive lymphnodes to the prognosis of patients with primary gastric adenocarcinoma. *Gut*. 1996;38:525-7
- ³⁷⁷ Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis: natural history and rational therapeutic interventions using intraperitoneal chemotherapy. In *Peritoneal Carcinomatosis: Drugs and Disease*, Sugarbaker PH (ed.). Kluwer Academic Publishers: Boston, 1996; 149–168.
- ³⁷⁸ Deraco M, Santoro N, Carraro O, Inglese MG, Rebuffoni G, Guadagni S *et al*. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination. A review. *Tumori*. 1999; 85: 1–5.
- ³⁷⁹ Averbach AM, Jacquet P. Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. *Br J Surg*. 1996;83:726-33.
- ³⁸⁰ Dvorak HF, Senger DR, Dvorak AM. Fibrin formation: implication for tumour growth and metastasis. In: Hohn KV, Sloane BF, eds. *Hemostasis Mechanisms and Metastasis*. Martinus Nijhoff: Boston, Massachusetts, 1984: 94-114.
- ³⁸¹ Gunji Y, Gorelik E. Role of fibrin coagulation in protection of murine tumor cells from destruction by cytotoxic cells. *Cancer Res*. 1988; 48: 5216-21.
- ³⁸² Cheresch DA, Spiro RC. Biosynthetic and functional properties of an Arg-Gly-Asp-directed receptor involved in human melanoma cells attachment to vitronectin, fibrinogen, and von Willebrand factor. *J Biol Chem*. 1987; 262: 17 703-11.
- ³⁸³ Viadana E, Bross IDJ, Pickren JW. The metastatic spread of cancers of the digestive system in man. *Oncology*. 1978; 35: 114-26
- ³⁸⁴ Weiss L. *Principles of Metastasis*. Orlando, Florida: Academic Press, 1985

TNM

Classificação de Tumores Malignos

UICC União Internacional Contra o Câncer

TNM

Classificação de Tumores Malignos

6ª edição
2004

Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer

Edição original em Inglês:

TNM Classification of Malignant Tumours - 6th ed.

Edited by L.H. Sobin and Ch. Wittekind.

John Wiley & Sons, INC., Publication - 2002

ISBN 0-471-22288-7 (alk. Paper)

Editores:

L. H. Sobin, M. D.

Division of Gastrointestinal Pathology

Armed Forces Institute of Pathology

Washington, D. C. 20306, USA

Prof. Dr. med. Ch. Wittekind

Institut für Pathologie der Universität

Liebigstraße 26

D-04103 Leipzig, Germany

A tradução, edição e publicação da versão em Português foi realizada com a autorização da UICC - União Internacional Contra o Câncer e da Wiley-Liss, Inc. O Instituto Nacional de Câncer é o único responsável pela tradução.

Tiragem: 10.000 exemplares

Informação e Distribuição:

Instituto Nacional de Câncer - INCA

Coordenação de Ensino e Divulgação Científica

Rua do Rezende, 128 - Centro - Rio de Janeiro - RJ - CEP.: 20231-092

Tel.: (21) 3970-7967

Impresso na Gráfica ESDEVA

B823t

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer.

TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.

254p.

Tradução de: TNM: classification of malignant tumours. (6th ed.).

ISBN 85-7318-099-4

1. Neoplasias – classificação. 2. Classificação de doenças.

I. Eisenberg, Ana Lúcia Amaral. II. Título.

CDD-616.994.012

Tradução:

Ana Lucia Amaral Eisenberg

Divisão de Patologia (DIPAT)

Instituto Nacional de Câncer/ Ministério da Saúde

Revisão:

Paulo Antônio de Paiva Rebelo

Registro Hospitalar de Câncer (RHC) - Hospital do Câncer I

Instituto Nacional de Câncer/ Ministério da Saúde

Marise Souto Rebelo

Divisão de Informação - CONPREV

Instituto Nacional de Câncer/ Ministério da Saúde

Tania Chalhub

Serviço de Divulgação Científica - Coordenação de Ensino e Divulgação Científica

Instituto Nacional de Câncer/ Ministério da Saúde

Comissão TNM:

Celso Rothstein - Oncologia Clínica

Luis Augusto Maltoni Júnior - Cirurgia Oncológica

Luis Claudio Santos Thuler - Epidemiologia

Marise Rebelo - Registro de Câncer

Miguel Guizzardi - Radioterapia

Coordenação Editorial:

Tania Chalhub

Serviço de Divulgação Científica - Coordenação de Ensino e Divulgação Científica

Instituto Nacional de Câncer/ Ministério da Saúde

Diagramação e produção gráfica:

Marcelo Mello Madeira

Seção de Produção de Material Educativo - Serviço de Divulgação Científica

Coordenação de Ensino e Divulgação Científica

Instituto Nacional de Câncer/ Ministério da Saúde

*São chamados de sábios
os que põem as coisas em sua devida ordem.*

— Tomás de Aquino

SUMÁRIO

<i>Prefácio</i>	<i>xiii</i>
<i>Prefácio da tradução para o português</i>	<i>xvii</i>
<i>Agradecimentos</i>	<i>xix</i>
<i>Abreviaturas</i>	<i>xxi</i>
<i>Comitês Nacionais e Organizações Internacionais</i>	<i>xxiii</i>
<i>Membros dos Comitês da UICC associados ao Sistema TNM</i>	<i>xxv</i>

INTRODUÇÃO **1**

TUMORES DA CABEÇA E DO PESCOÇO **21**

Lábio e Cavidade Oral	24
Faringe	29
Laringe	38
Cavidade Nasal e Seios Paranasais	45
Glândulas Salivares	51
Glândula Tireóide	56

TUMORES DO APARELHO DIGESTIVO **61**

Esôfago	64
Estômago	69
Intestino Delgado	73

Cólon e Reto	77
Canal Anal	82
Fígado	86
Vesícula Biliar	90
Vias Biliares Extra-Hepáticos	93
Ampola de Vater	96
Pâncreas	99
 TUMORES DO PULMÃO E DA PLEURA	 103
Pulmão	105
Mesotelioma Pleural	110
 TUMORES DOS ÓSSOS E DE PARTES MOLES	 115
Ossos	117
Partes Moles	120
 TUMORES DA PELE	 125
Carcinoma da Pele	129
Melanoma Maligno da Pele	132
 TUMORES DE MAMA	 137
 TUMORES GINECOLÓGICOS	 149
Vulva	152
Vagina	156
Colo do Útero	160
Corpo do Útero	166

Ovário	171
Trompa de Falópio	176
Tumores Trofoblásticos Gestacionais	181

TUMORES UROLÓGICOS 185

Pênis	187
Próstata	190
Testículo	194
Rim	200
Pelve Renal e Ureter	204
Bexiga	208
Uretra	212

TUMORES OFTÁLMICOS 217

Carcinoma da Pálpebra	220
Carcinoma da Conjuntiva	223
Melanoma Maligno da Conjuntiva	225
Melanoma Maligno da Úvea	228
Retinoblastoma	232
Sarcoma da Órbita	238
Carcinoma da Glândula Lacrimal	241

LINFOMA DE HODGKIN 245

LINFOMAS NÃO HODGKIN 253

PREFÁCIO

Nesta sexta edição, a Classificação TNM da maioria das localizações primárias dos tumores permaneceu inalterada, em relação à quinta edição¹, ou sofreu somente mínimas alterações, seguindo o preceito básico de manter-se a estabilidade da classificação ao longo do tempo. As modificações e adições refletem tanto os novos dados sobre o prognóstico como os novos métodos para avaliá-lo². Algumas das modificações apareceram como propostas no Suplemento da Classificação TNM de 2001³. Evidências posteriores justificaram a sua incorporação na classificação.

As maiores modificações foram em carcinomas do fígado, trato biliar e pâncreas, mesotelioma pleural, tumores ósseos, melanoma maligno da pele, tumores oftálmicos e classificação dos linfonodos regionais no carcinoma da mama. São incluídos os tumores da cavidade nasal. Existem algumas alterações na classificação dos tumores da cabeça e pescoço. Os fatores de risco para tumores trofoblásticos gestacionais foram modificados de acordo com as recomendações da FIGO (Federação

¹ International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours.

² International Union Against Cancer (UICC): Prognostic Factors in Cancer. 2nd ed Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, et al., eds. New York: Wiley; 2001.

³ International Union Against Cancer (UICC): TNM Supplement. A commentary on uniform use. 2nd ed Wittekind Ch, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds. New York; 2001

Internacional de Ginecologia e Obstetrícia). Aparecem novas subcategorias nas classificações dos tumores gástricos e da próstata e no grupo de estadiamento do carcinoma colo-retal. Também são incluídos esquemas para o registro da avaliação de linfonodos sentinelas e células tumorais isoladas nos linfonodos regionais e em localizações à distância. A definição do símbolo y para casos classificados durante ou após o tratamento inicial multimodal, foi melhor esclarecido.

Como ocorreu com a quinta edição do TNM, toda a classificação da UICC - critérios, notações e agrupamento por estádios - é idêntica àquela publicada pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC)⁴. Isto é o resultado da nossa intenção de se ter somente uma padronização e reflete os esforços cooperativos feitos pelos comitês nacionais da classificação TNM para se alcançar uniformidade neste campo.

As alterações feitas entre as quinta e sexta edições estão indicadas por uma barra vertical, localizada no lado esquerdo do texto. Para evitar ambigüidades, nós recomendamos que os usuários citem, na sua lista de referências, o ano da publicação da classificação TNM que estão utilizando.

Encontra-se à disposição, em inglês, uma homepage do TNM na Internet, respostas às dúvidas mais comuns e um formulário para enviar questões ou comentários sobre esta edição da Classificação TNM que pode ser localizada por: <http://tnm.uicc.org>.

O Projeto Fatores Prognósticos para a Classificação TNM da UICC foi instituído como novo processo para avaliar propostas no sentido de melhorar a Classificação TNM. Esses objetivos de procedimento com uma abordagem sistemática e contínua são compostos de dois braços: (1) procedimentos ende-

⁴ Greene FL, Page D, Morrow M, Balch C, Haller D, Fritz A, Fleming I, eds. AJCC Cancer Staging Manual 6th ed. New York: Springer; 2002

reçados pelos investigadores com propostas formais; (2) pesquisa periódica na literatura de artigos relacionados à melhoria do TNM. As propostas e resultados da pesquisa da literatura vão ser avaliados por membros experientes da UICC assim como por membros do comitê de Fatores Prognósticos do TNM. O American Joint Committee on Cancer (AJCC) e outros comitês nacionais do TNM vão participar desse processo. Mais detalhes e um checklist que vai facilitar a formulação de propostas podem ser obtidos de education@uicc.org.

International Union Against Cancer (UICC)
 3, rue du Conseil-Général
 Ch-1205 Geneva, Switzerland
 Fax 41 22 8091810

PREFÁCIO DA TRADUÇÃO PARA O PORTUGUÊS

Para manter o significado mais próximo e fiel ao original e, ao mesmo tempo, utilizar a terminologia corrente no Brasil, fizemos pequenas adaptações relacionadas à nomenclatura das topografias. Foi utilizada como referência a última edição em português da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia - CID-O/2-, uma vez que os códigos utilizados não sofreram alteração na 3ª edição. Desta forma, há pequenas alterações em relação à edição anterior do TNM em português.

Outra adaptação está relacionada à utilização de siglas e abreviaturas em português quando há diferença entre português e inglês, mantendo entre colchetes a sigla em inglês referente às localizações de metástases à distância (p.ex.: Cerebral CER [BRA] (C71)) e nas abreviaturas. Esta apresentação das siglas tem o objetivo de facilitar a identificação quando forem usados dados para comparações com publicações internacionais. No entanto, a sigla em inglês foi preservada quando for de uso corrente (PSA) ou tiver significado com o termo em português. Alguns termos foram mantidos no inglês, tendo em vista que este é o modo como são utilizados no Brasil. Nesses casos, contudo, sua tradução consta como nota do tradutor (NT).

Esta publicação é uma iniciativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA), órgão do Ministério da Saúde responsável por desenvolver e coordenar ações integradas para a prevenção e controle do câncer no Brasil. A disponibilização de informa-

ções técnico-científicas e, particularmente, a edição do presente volume pretende contribuir para o treinamento e aperfeiçoamento de recursos humanos e, conseqüentemente, para a assistência integral de qualidade em consonância com as diretrizes internacionais de controle do câncer.

AGRADECIMENTOS

Os Editores agradecem a grande ajuda recebida dos membros do Comitê do Projeto Fatores Prognósticos para a Classificação TNM e os comitês nacionais e as organizações internacionais listados nas páginas xxi - xxvii. O Professor Paul Hermanek continua a fornecer encorajamento e críticas valiosos.

A sexta edição da Classificação TNM é o resultado de numerosos encontros dos consultores editoriais, organizados e apoiados pelas secretarias da UICC e AJCC.

Esta publicação só se fez possível pela subvenção HR3/CCH013713 e HR3/CCH417470 do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (EUA). Seu conteúdo é da responsabilidade exclusiva dos autores e não representa, necessariamente, a opinião oficial do CDC.

ABREVIATURAS

a	autópsia, p. 15
c	clínico, p. 7
C	fator de certeza, p. 16
G	graduação histopatológica, p. 14
CID-O [ICD-O]	Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, 3a edição 2000
CTI [ITC]	células tumorais isoladas, p.12 - 13
L	invasão linfática, p. 16
m	tumores múltiplos, p. 8 e 15
M	metástase à distância
N	metástase em linfonodo regional
p	histopatológico, p. 7
r	tumor recidivado, p. 15
R	tumor residual após o tratamento, p. 17
sn	linfonodo sentinela, p. 12
T	extensão do tumor primário
V	invasão venosa, p. 16
y	classificação após tratamento inicial multimodal, p. 15

COMITÊS NACIONAIS E ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

AJCC	The American Joint Committee on Cancer
BIJC	The British Isles Joint TNM Classification Committee
CCCS	Canadian Committee on Cancer Staging
DSK-TNM	Deutschsprachiges TNM-Komitee
EORTC	The European Organization for Research on Treatment of Cancer
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FTNM	The French TNM Group
IPSP	The Italian Prognostic System Project
JJC	The Japanese Joint Committee

MEMBROS DOS COMITÊS DA UICC ASSOCIADOS AO SISTEMA TNM

Em 1950, a UICC nomeou o *Comitê para Nomenclatura dos Tumores e Estatística*. Em 1954, esse Comitê tornou-se conhecido como *Comitê para Classificação em Estádios Clínicos e Estatística Aplicada*, e, desde 1966, foi denominado *Comitê para Classificação TNM*. Uma vez que novos fatores prognóstico foram agregados à classificação, o Comitê foi renomeado, em 1994, como Comitê do Projeto Fatores Prognósticos para a Classificação TNM.

Trabalharam nesses Comitês os seguintes membros:

Anderson, W.A.D.	EUA
Baclesse, F.	França
Badellino, F.	Itália
Barajas-Vallejo, E.	México
Benedet, J.L.	Canadá
Blinov, N.	URSS
Bucalossi, P.	Itália
Burn, I.	Reino Unido
Bush, R. S.	Canadá
Carr. D. T.	EUA
Copeland, M.M.	EUA
Costachel, O.	Romênia
Delafresnaye, J.	França

Denis, L.	Bélgica
Denoix, P.	França
Fisher, A. W.	Alemanha
Fleming, I.D.	EUA
Gentil, F.	Brasil
Ginsberg, R.	Canadá
Gospodarowicz, M.	Canadá
Greene, F.L.	EUA
Hamperl, H.	Alemanha
Harmer, M.H.	Reino Unido
Hayat, M.	França
Henson, D.E.	EUA
Hermanek, P.	Alemanha
Hultberg, S.	Suécia
Hutter, R.V.P.	EUA
Ichikawa, H.	Japão
Imai, T.	Japão
Ishikawa, S.	Japão
Junqueira, A.C.C.	Brasil
Kasdorf, H.	Uruguai
Kottmeier, H.L.	Suécia
Koszarowski, T.	Polônia
Levene, A.	Reino Unido
Lima-Basto, E.	Portugal
Logan, W.P.D.	Reino Unido
Mackillop, W.	Canadá
McWhirter, R.	Reino Unido
Morgan, M.	Reino Unido
Naruke, T.	Japão
O'Sullivan, B.	Canadá
Perazzo, D.L.	Argentina

Perez-Modrego, S.	Espanha
Perry, I.H.	EUA
Rakov, A. I.	URSS
Roxo-Nobre, M.O.	Brasil
Sellers, A. H.	Canadá
Sobin, L.H.	EUA
Spiessl, B.	Suíça
Suemasu, K.	Japão
Van Der Werf.-Messing, B.	Holanda
Wagner, R.I.	URSS
Watson, T.A.	Canadá
Wittekind, Ch.	Alemanha

INTRODUÇÃO

A História do Sistema TNM

O Sistema TNM para a classificação dos tumores malignos foi desenvolvido por Pierre Denoix (França), entre os anos de 1943 e 1952.¹

Em 1950, a UICC nomeou um Comitê de Nomenclatura e Estatística de Tumores e adotou, como base para seu trabalho na classificação do estágio clínico, as definições gerais de extensão local dos tumores malignos sugeridas pelo Sub-Comitê de Registros de Casos de Câncer e Apresentação Estatística, da Organização Mundial da Saúde (OMS).²

Em 1953, o Comitê da UICC realizou um encontro conjunto com a Comissão Internacional de Estadiamento e de Apresentação de Resultados do Tratamento do Câncer, indicada pelo Congresso Internacional de Radiologia. Foi conseguido um acordo no que diz respeito à técnica geral de classificação pela extensão anatômica da doença, usando o Sistema TNM.

Em 1954, a Comissão de Pesquisa da UICC criou um Comitê Especial, o Comitê de Estadiamento Clínico e Estatística Aplicada, para "prosseguir os estudos nesse campo e estender a técnica geral de classificação do câncer para todas as localizações anatômicas".

¹ Denoix, P.F.: Bull. Inst. Nat. Hyg (Paris) 1944;1:69. 1944;2:82. 1950;5:81. 1952; 7:743.

² World Health Organization Technical Report Series, nº 53, July 1952, pp. 47-48.

Em 1958, o Comitê publicou suas primeiras recomendações para a classificação em estádios clínicos dos cânceres da mama e laringe e para a apresentação dos resultados.³

Uma segunda publicação, em 1959, apresentou propostas revisadas para o câncer de mama, para o uso clínico e avaliação em um período de 5 anos (1960-1964).⁴

Entre 1960 e 1967, o Comitê publicou nove brochuras descrevendo propostas de classificação para vinte e três localizações primárias. Foi recomendado que as propostas de classificação para cada localização anatômica fossem submetidas a ensaios clínicos prospectivos ou retrospectivos por um período de 5 anos.

Em 1968, essas brochuras foram reunidas em um livrete, o Livre de Poche⁵ (livro de bolso), e, um ano mais tarde, um livrete complementar foi publicado, pormenorizando recomendações para o estabelecimento de áreas de estudo, para a apresentação de resultados finais e para a determinação e expressão de taxas de sobrevida.⁶ O Livre de Poche foi, em seguida, traduzido para onze idiomas.

Em 1974 e 1978, foram publicadas a segunda e a terceira edições^{7, 8} contendo classificações de novas localizações anatômicas e aperfeiçoamentos das classificações anteriormente publicadas. A terceira edição foi aumentada e revisada em 1982.

³ International Union Against Cancer (UICC), Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics: Clinical stage classification and presentation of results, malignant tumours of the breast and larynx. Paris, 1958.

⁴ International Union Against Cancer (UICC), Committee on Stage Classification and Applied Statistics: Clinical stage classification and presentation of results, malignant tumours of the breast. Paris, 1959.

⁵ International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. Geneva, 1968.

⁶ International Union Against Cancer (UICC): TNM General Rules. Geneva, 1969.

⁷ International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. 2nd ed. Geneva, 1974.

⁸ International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. 3rd ed M.H. Harmer (editor). Geneva, 1978, ampliada e revisada em 1982.

Ela continha novas classificações para alguns tumores da infância. Isso foi realizado em colaboração com La Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica - SIOP). Em 1985, uma classificação dos tumores oculares foi publicada separadamente.

Com o passar dos anos, alguns usuários introduziram variações nas regras de classificação de certas localizações anatômicas. A fim de corrigir tal desenvolvimento, a antítese da padronização, os comitês nacionais do TNM, em 1982, concordaram em formular um único TNM. Vários encontros foram realizados para unificar e atualizar as classificações existentes, bem como desenvolver outras. O resultado foi a quarta edição do TNM.⁹

Em 1993, o Projeto publicou o **Suplemento da Classificação TNM**.¹⁰ O propósito deste trabalho foi promover o uso uniforme desta classificação através de explanações detalhadas das regras do sistema TNM com exemplos práticos. Ele também incluiu propostas de novas classificações e expansões opcionais de categorias selecionadas. Uma segunda edição surgiu em 2001.¹¹

Em 1995, o Projeto publicou **Fatores Prognósticos do Câncer**,¹² uma compilação e discussão sobre os fatores prognósticos do câncer, anatômicos e não anatômicos, para cada localização anatômica. Uma segunda edição surgiu em 2001.¹³

⁹ International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. 4th ed. P. Hermanek, L.H. Sobin (editors). Springer, Berlin Heidelberg New York Toronto Tokyo, 1992.

¹⁰ International Union Against Cancer (UICC): TNM Supplement 1993. A commentary on uniform use. P. Hermanek, D.E. Henson, R.V.P. Hutter, L.H. Sobin (editors). Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 1993.

¹¹ International Union Against Cancer (UICC): TNM Supplement. A commentary on uniform use. 2nd ed. Wittekind Ch, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds. New York; 2001.

¹² International Union Against Cancer (UICC): Prognostic factors in cancer. P. Hermanek, M.K. Gospodarowicz, D.E. Henson, R.V.P. Hutter L.H., Sobin (editors). Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 1995.

¹³ International Union Against Cancer (UICC): Prognostic factors in cancer. 2nd ed Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B, Sobin LH, Wittekind Ch, eds. New York: Wiley; 2001.

A presente edição (6ª) contém as regras de classificação e estadiamento que correspondem exatamente àquelas que aparecem na sexta edição do Manual para Estadiamento do Câncer, da AJCC (2002)¹⁴, e tem a aprovação de todos os comitês nacionais do TNM - listados nas páginas xxi - xxvii, junto com os nomes dos membros dos comitês da UICC associados ao Sistema TNM.

A UICC reconhece que para a estabilidade da Classificação TNM há a necessidade de que sejam acumulados dados de uma maneira ordenada por um período razoável de tempo. Da mesma forma, é intenção que as classificações publicadas neste livrete devam permanecer inalteradas até que grandes avanços no diagnóstico ou tratamento, relevantes para uma determinada localização anatômica, requeiram uma reconsideração da atual classificação.

Para desenvolver e sustentar um sistema de classificação aceitável para todos os usuários há a necessidade de uma ligação próxima de todos os comitês nacionais e internacionais. Somente dessa forma todos os oncologistas estarão aptos a usar uma 'linguagem comum' na comparação de seu material clínico e na avaliação dos resultados do tratamento. O objetivo contínuo da UICC é alcançar o consenso numa classificação da extensão anatômica da doença.

Os Princípios do Sistema TNM

A prática de se dividir os casos de câncer em grupos, de acordo com os chamados estádios, surgiu do fato de que as taxas de sobrevida eram maiores para os casos nos quais a doença era

¹⁴ Greene FL, Page D, Morrow M, Balch C, Haller D, Fritz A, Fleming I, eds. AJCC Cancer Staging Manual 6th ed. New York: Springer; 2002.

localizada do que para aqueles nos quais a doença tinha se estendido além do órgão de origem. Esses grupos eram freqüentemente referidos como casos iniciais e casos avançados, inferindo alguma progressão regular com o passar do tempo. Na verdade, o estágio da doença, na ocasião do diagnóstico, pode ser um reflexo não somente da taxa de crescimento e extensão da neoplasia, mas também do tipo de tumor e da relação tumor-hospedeiro.

O estadiamento do câncer é consagrado por tradição, e para o propósito de análise de grupos de pacientes é freqüentemente necessário usar tal método. A UICC acredita que é importante alcançar a concordância no registro da informação precisa da extensão da doença para cada localização anatômica, porque a descrição clínica precisa e a classificação histopatológica das neoplasias malignas podem interessar a um número de objetivos correlatos, a saber:

1. Ajudar o médico no planejamento do tratamento
2. Dar alguma indicação do prognóstico
3. Ajudar na avaliação dos resultados de tratamento
4. Facilitar a troca de informações entre os centros de tratamento
5. Contribuir para a pesquisa contínua sobre o câncer humano

O principal propósito a ser conseguido pela concordância internacional na classificação dos casos de câncer pela extensão da doença é fornecer um método que permita comparações entre experiências clínicas sem ambigüidade.

Existem muitas bases ou eixos de classificação dos tumores, por exemplo: a localização anatômica e a extensão clínica e patológica da doença, a duração dos sinais ou sintomas, o gênero e idade do paciente, o tipo e grau histológico. Todas

essas bases ou eixos representam variáveis que, sabidamente, têm uma influência na evolução da doença. O sistema TNM trabalha prioritariamente com a classificação por extensão anatômica da doença, determinada clínica e histopatologicamente (quando possível).

A primeira tarefa do clínico é fazer uma avaliação do prognóstico e decidir qual o tratamento mais efetivo a ser realizado. Este julgamento e esta decisão requerem, entre outras coisas, uma avaliação objetiva da extensão anatômica da doença. Isto feito, a tendência é divergir do estadiamento, quanto a uma descrição significativa, com ou sem alguma forma de sumarização.

Para conseguir os objetivos estabelecidos, um sistema de classificação necessita que:

1. Os princípios básicos sejam aplicáveis a todas as localizações anatômicas, independentemente do tratamento; e
2. Possa ser complementado, mais tarde, por informações que se tornem disponíveis pela histopatologia e/ou cirurgia.

O Sistema TNM preenche estes requisitos.

Regras Gerais do Sistema TNM

O Sistema TNM para descrever a extensão anatômica da doença tem por base a avaliação de três componentes:

T - a extensão do tumor primário

N - a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais

M - a ausência ou presença de metástase à distância

A adição de números a estes três componentes indica a extensão da doença maligna. Assim temos:

T0, T1, T2, T3, T4 N0, N1, N2, N3 M0, M1

Na verdade, o sistema é uma 'anotação taquigráfica' para descrever a extensão clínica de um determinado tumor maligno.

As regras gerais aplicáveis a todas as localizações anatômicas são:

1. Todos os casos devem ser confirmados microscopicamente. Os casos que assim não forem comprovados devem ser relatados separadamente.
2. Duas classificações são descritas para cada localização anatômica, a saber:
 - a) *A classificação clínica* (classificação clínica pré-tratamento), designada **TNM** (ou cTNM), tem por base as evidências obtidas antes do tratamento. Tais evidências surgem do exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia, biópsia, exploração cirúrgica e outros exames relevantes.
 - b) *A classificação patológica* (classificação histopatológica pós-cirúrgica), designada **pTNM**, tem por base as evidências conseguidas antes do tratamento, complementadas ou modificada pela evidência adicional conseguida através da cirurgia e do exame histopatológico. A avaliação histopatológica do tumor primário (pT) exige a ressecção do tumor primário ou biópsia adequada para avaliar a maior categoria pT. A avaliação histopatológica dos linfonodos regionais (pN) exige a remoção representativa de nódulos para comprovar a ausência de metástase em linfonodos regionais (pN0) e suficiente para avaliar a maior categoria pN. A investigação histopatológica de metástase à distância (pM) exige o exame microscópico.

3. Após definir as categorias T, N e M ou pT, pN e pM, elas podem ser agrupadas em estádios. A classificação TNM e o grupamento por estádios, uma vez estabelecidos, devem permanecer inalterados no prontuário médico. O estádio clínico é essencial para selecionar e avaliar o tratamento, enquanto que o estádio histopatológico fornece dados mais precisos para avaliar o prognóstico e calcular os resultados finais.
4. Se houver dúvida no que concerne à correta categoria T, N ou M em que um determinado caso deva ser classificado, dever-se-á escolher a categoria inferior (menos avançada). Isso também será válido para o grupamento por estádios.
5. No caso de tumores múltiplos simultâneos em um órgão, o tumor com a maior categoria T deve ser classificado e a multiplicidade ou o número de tumores deve ser indicado entre parênteses, p. ex., T2(m) ou T2(5). Em cânceres bilaterais simultâneos de órgãos pares, cada tumor deve ser classificado independentemente. Em tumores de fígado, ovário e trompa de Falópio, a multiplicidade é um critério da classificação T.
6. As definições das categorias TNM e do grupamento por estádios podem ser adaptadas ou expandidas para fins clínicos ou de pesquisa, desde que as definições básicas recomendadas não sejam alteradas. Por exemplo, qualquer T, N ou M pode ser dividido em subgrupos.

As Regiões e Localizações Anatômicas

As localizações anatômicas nesta classificação estão listadas pelo código da Classificação Internacional de Doenças para

Oncologia (CID-O, 3ª edição, Organização Mundial da Saúde, Genebra, 2000¹⁵).

Cada localização anatômica é descrita sob os seguintes títulos:

- Regras para classificação, com os procedimentos para avaliar as categorias T, N e M
- Localizações e sub-localizações anatômicas, quando apropriado
- Definição dos linfonodos regionais
- TNM - Classificação clínica
- pTNM - Classificação patológica
- Graduação histopatológica (G)
- Grupamento por estádios
- Resumo esquemático para a região ou localização anatômica

TNM - Classificação Clínica

As seguintes definições gerais são utilizadas:

T - Tumor Primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0 Não há evidência de tumor primário

Tis Carcinoma *in situ*

T1, T2, T3, T4 Tamanho crescente e/ou extensão local do tumor primário

N - Linfonodos Regionais

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

¹⁵ Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S, eds. WHO International Classification of Diseases for Oncology ICD-O, 3rd ed. Geneva: WHO; 2000.

N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais

N1, N2, N3 Comprometimento crescente dos linfonodos regionais

Nota: A extensão direta do tumor primário para o linfonodo é classificada como metástase linfonodal. Metástase em qualquer linfonodo que não seja regional é classificada como metástase à distância.

M - Metástase à Distância

MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada.

M0 Ausência de metástase à distância

M1 Metástase à distância

A categoria M1 pode ser ainda especificada de acordo com as seguintes notações*:

Pulmonar	PUL (C34)
Medula óssea	MO[MAR](C42.1)
Óssea	OSS (C40, 41)
Pleural	PLE (C38.4)
Hepática	HEP (C22)
Peritoneal	PER (C48.1,2)
Cerebral	CER [BRA] (C71)
Supra-renal (Adrenal)	ADR (C74)
Linfonodal	LIN [LYM](C77)
Pele	CUT [SKI](C44)
Outras	OUT [OTH]

N.T.: *Para guardar fidelidade com o código internacional do sistema TNM, manteve-se entre colchetes a abreviatura em Inglês, correspondente a cada localização anatômica de metástase, o que se repetirá doravante.

Subdivisões do TNM

As subdivisões de algumas categorias principais estão disponíveis para aqueles que necessitam de maior especificidade (p. ex.: T1a, 1b, ou N2a, 2b).

pTNM - Classificação Patológica

As seguintes definições gerais são utilizadas:

pT - Tumor Primário

- pTX O tumor primário não pode ser avaliado histologicamente
- pT0 Não há evidência histológica de tumor primário
- pTis Carcinoma *in situ*
- pT1, pT2, pT3, pT4 Aumento crescente do tamanho e/ou extensão local do tumor primário, comprovado histologicamente

pN - Linfonodos Regionais

- pNX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados histologicamente
- pN0 Não há, histologicamente, metástase em linfonodos regionais
- pN1, pN2, pN3 Comprometimento crescente dos linfonodos regionais, comprovado histologicamente

Notas: 1. A extensão direta do tumor primário para os linfonodos é classificada como metástase linfonodal.

2. Um nódulo tumoral no tecido conjuntivo de uma área de drenagem linfática, sem evidência histológica de linfonodo residual, é classificado na categoria pN como uma metástase em linfonodo regional se o nódulo tem forma e contorno liso de um linfonodo. Um nódulo tumoral com contornos irregulares é classificado na categoria pT, isto é, extensão descontínua. Ele pode também ser classificado como invasão venosa (classificação V).

3. Quando o tamanho for um critério para classificação pN, medir-se-á a metástase e não todo o linfonodo.

4. Casos com micrometástases apenas, isto é, nenhuma metástase maior que 0,2 cm, podem ser identificados com a adição de (mi), p. ex., pN1 (mi) ou pN2 (mi).

Linfonodo sentinela

O linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática do tumor primário. Se ele contém tumor metastático indica que outros linfonodos também podem conter tumor. Se ele contém metástase tumoral indica que outros linfonodos podem conter tumor. Se ele não contém tumor metastático, é improvável que os outros linfonodos contenham tumor. Ocasionalmente existe mais de um linfonodo sentinela.

As designações que se seguem são aplicáveis quando se faz a avaliação do linfonodo sentinela:

pNX (sn)	O linfonodo sentinela não pode ser avaliado
pN0 (sn)	Ausência de metástase em linfonodo sentinela
pN1 (sn)	Metástase em linfonodo sentinela

Células tumorais isoladas

Células tumorais isoladas - CTI [ITC] são células tumorais isoladas ou formando pequenos grupamentos celulares medindo menos de 0,2 mm em sua maior dimensão e que geralmente são detectados por imuno-histoquímica ou métodos moleculares, mas que poderiam ser identificadas com a coloração de rotina pela hematoxilina e eosina (HE). As CTI [ITC] tipicamente não mostram evidência de atividade metastática (p. ex., proliferação ou reação estromal) ou penetração em paredes de seios linfáticos ou vasculares. Os casos com CTI [ITC] em linfonodos ou em localizações à distância devem ser classificados como N0 ou M0, respectivamente. O mesmo se aplica para os casos com achados sugestivos de células tumorais ou seus componentes por técnicas não morfológicas tais como citometria de fluxo ou análise de DNA. Estes casos devem ser analisados separadamente¹⁶. Sua classificação é como se segue:

¹⁶ Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind Ch. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer 1999; 86:2688-2673.

pN0	Ausência de metástase histológica em linfonodo regional, nenhum exame para identificação de célula tumoral isolada - CTI [ITC]
pN0(i-)	Ausência de metástase histológica em linfonodo regional, achados morfológicos negativos para CTI [ITC]
pN0(i+)	Ausência de metástase histológica em linfonodo regional, achados morfológicos positivos para CTI [ITC]
pN0(mol-)	Ausência de metástase histológica em linfonodo regional, achados não-morfológicos negativos para CTI [ITC]
pN0(mol+)	Ausência de metástase histológica em linfonodo regional, achados não morfológicos positivos para CTI [ITC]

Os casos com células tumorais isoladas - CTI [ITC] ou examinados para tal, em linfonodos sentinelas, podem ser classificadas como se segue:

pN0 (i-) (sn)	Ausência de metástase histológica em linfonodo sentinela, achados morfológicos negativos para CTI [ITC]
pN0 (i+) (sn)	Ausência de metástase histológica em linfonodo sentinela, achados morfológicos positivos para CTI [ITC]
pN0 (mol-) (sn)	Ausência de metástase histológica em linfonodo sentinela, achados não-morfológicos negativos para CTI [ITC]
pN0 (mol+) (sn)	Ausência de metástase histológica em linfonodo sentinela, achados não-morfológicos positivos para CTI [ITC]

pM - Metástase à Distância

pMX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada microscopicamente

pM0 Ausência de metástase à distância, microscopicamente

pM1 Metástase à distância, microscopicamente

A categoria pM1 pode ser especificada do mesmo modo como a M1 (ver página 10).

As células tumorais isoladas encontradas na medula óssea com técnicas morfológicas são classificadas de acordo com o esquema para N, p. ex., M0(i+). Para os achados não morfológicos, "mol" é usado em adição a M0, p. ex., M0(mol+).

Subdivisões do pTNM

As subdivisões de algumas categorias principais estão disponíveis para aqueles que necessitam de maior especificidade, (p. ex., pT1a, 1b, ou pN2a, 2b).

Graduação Histopatológica

Na maioria das localizações anatômicas, informações posteriores, relativas ao tumor primário podem ser registradas sob os seguintes títulos:

G - Graduação Histopatológica

GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado

G1 Bem diferenciado

G2 Moderadamente diferenciado

G3 Pouco diferenciado

G4 Indiferenciado

Nota: Os graus 3 e 4 podem ser combinados em algumas circunstâncias, como "G3-4, Pouco diferenciado ou indiferenciado".

A classificação dos sarcomas de partes moles e de osso também utiliza "alto grau" e "baixo grau".

Sistemas especiais de graduação são recomendados para tumores da mama, corpo uterino e fígado.

Símbolos Adicionais

Para a identificação de casos especiais na classificação TNM ou pTNM, os símbolos m, y, r e a, são utilizados. Embora não alterem o grupamento por estádios, eles indicam os casos que precisam ser analisados separadamente.

Símbolo m - O sufixo m, entre parênteses, é usado para indicar a presença de tumores primários múltiplos em uma única localização primária. Ver regra número 5 do TNM.

Símbolo y - Nos casos onde a classificação é realizada durante ou após uma terapêutica multimodal inicial, as categorias cTNM ou pTNM, são identificadas por um prefixo y. As categorias ycTNM ou ypTNM, representam a extensão real do tumor no momento do exame. A categoria y não é uma estimativa da extensão do tumor antes da terapia multimodal.

Símbolo r - Os tumores recidivados quando estadiados após um intervalo livre de doença são identificados pelo prefixo r.

Símbolo a - O prefixo a indica que a classificação é determinada, pela primeira vez, por autópsia.

Símbolos Opcionais

L - Invasão Linfática

- LX A invasão linfática não pode ser avaliada
- L0 Ausência de invasão linfática
- L1 Invasão linfática

V - Invasão Venosa

- VX A invasão venosa não pode ser avaliada
- V0 Ausência de invasão venosa
- V1 Invasão venosa microscópica
- V2 Invasão venosa macroscópica

Nota: O comprometimento macroscópico da parede das veias (sem tumor intraluminal) é classificado como V2.

Fator C

O fator C, ou fator de certeza, reflete a validade da classificação de acordo com os métodos diagnósticos empregados. Seu uso é opcional.

As definições do fator C são:

- C1 Evidência obtida por métodos diagnósticos padrões (p. ex.: inspeção, palpação e radiografias convencionais; endoscopia intraluminal para tumores de certos órgãos)
- C2 Evidência obtida por métodos diagnósticos especiais (p. ex.: radiografias em projeções especiais, tomografias, tomografia computadorizada [TC], ultra-sonografia, linfografia, angiografia, cintigrafia, ressonância magnética nuclear [RMN], endoscopia, biópsia e citologia)
- C3 Evidência obtida por exploração cirúrgica, incluindo biópsia e citologia

- C4 Evidência da extensão da doença, obtida após cirurgia definitiva e exame histopatológico da peça operatória
- C5 Evidência obtida por necrópsia

Exemplo: Graus de C podem ser aplicados às categoria T, N e M. Um caso pode ser descrito como T3C2, N2C1, M0C2.

A classificação clínica TNM é, portanto, equivalente a C1, C2 e C3 em variáveis graus de certeza, enquanto a classificação patológica pTNM é, geralmente, equivalente a C4.

Classificação do Tumor Residual (R)

A ausência ou presença de tumor residual após o tratamento é descrita pelo símbolo R. Mais detalhes podem ser encontrados no Suplemento do TNM (ver nota 11 do rodapé da página 3).

Geralmente, o TNM e o pTNM descrevem a extensão anatômica do câncer sem considerar o tratamento. Eles podem ser suplementados pela classificação R, que especifica a situação tumoral após o tratamento. Esta categoria de classificação reflete o resultado do tratamento realizado, influencia os procedimentos terapêuticos posteriores e é um forte preditor de prognóstico.

As definições das categorias R são:

- RX A presença de tumor residual não pode ser avaliada
- R0 Ausência de tumor residual
- R1 Tumor residual microscópico
- R2 Tumor residual macroscópico

Grupamento por Estádios

A classificação pelo Sistema TNM consegue uma descrição e armazenamento razoavelmente precisos da extensão anatômica aparente da doença. Um tumor com quatro graus de T, três graus de N e dois graus de M terá 24 categorias TNM. Com a finalidade de tabulação e análise, exceto em grandes séries, é necessário condensar essas categorias num número conveniente de estádios TNM.

O carcinoma *in situ* é categorizado como estágio 0; casos com metástase à distância, estágio IV (exceto em determinadas localizações, como por exemplo o carcinoma papilífero e folicular da tireóide).

O grupamento adotado deve assegurar, tanto quanto possível, que cada grupo seja mais ou menos homogêneo, em termos de sobrevida, e que as taxas de sobrevida destes grupos para cada localização anatômica sejam distintas.

Para o agrupamento por estádios patológicos estabelece-se que: quando o espécime cirúrgico for suficiente para que o exame patológico avalie as mais altas categorias T e N, a categoria M1 tanto pode ser clínica (cM1) como patológica (pM1). Porém, se houver a confirmação microscópica de pelo menos uma metástase à distância, a classificação é patológica (pM1) e o estágio, também.

Resumo Esquemático

No final da classificação por cada localização anatômica, como uma ajuda à memorização ou como um meio de referência, é acrescentado um resumo esquemático dos principais pontos que

distinguem as categorias mais importantes. Essas definições abreviadas não são completamente adequadas, e as definições completas devem ser sempre consultadas.

Classificações Correlatas

Desde 1958, a OMS tem estado envolvida num programa com a intenção de prover critérios internacionalmente aceitos para o diagnóstico histológico dos tumores. Daí resultou a *Classificação Histológica Internacional de Tumores*, a qual contém, em uma série ilustrada multi-volumes, definições dos tipos de tumores e uma nomenclatura proposta. Uma nova série, *A Classificação de Tumores da OMS - Patologia e Genética dos Tumores*, continua este empenho. Essa publicação pode ser obtida online em www.iarc.fr/who-bluebooks/ ou por email, iarcpress@who.int.

A *Classificação Internacional de doenças para Oncologia* (CID-O) da OMS (ver rodapé 15, página 9) é um sistema de codificação para neoplasias pela topografia e morfologia e pela indicação do comportamento biológico (p. ex., maligno, benigno). Essa nomenclatura codificada é idêntica, no campo da morfologia para neoplasias, à Nomenclatura Sistematizada da Medicina (SNOMED, sigla em Inglês), (NT, publicada pelo Colégio Americano de Patologistas)¹⁷.

Com o intuito de promover a colaboração nacional e internacional na pesquisa do câncer e, especificamente, para facilitar a cooperação em pesquisas clínicas, é recomendável que a Classificação de Tumores da OMS seja usada para classifica-

¹⁷ SNOMED International: The systematized nomenclature of human and veterinary medicine. Northfield, III: College of American Pathologists, <http://snomed.org>.

ção e definição dos tipos de tumores e que os códigos da CID-O sejam usados para o armazenamento e a recuperação dos dados.

As principais modificações na 6ª edição de 2002, comparadas com a quinta edição de 1997, estão marcadas por uma barra vertical à esquerda da página.

TUMORES DA CABEÇA E DO PESCOÇO

Notas Introdutórias

As seguintes localizações anatômicas são incluídas:

- Lábio, Cavidade oral
- Faringe: Orofaringe, Nasofaringe, Hipofaringe
- Laringe
- Seios maxilares
- • Cavidade Nasal e Seios etmoidais
- Glândulas salivares
- Glândula Tireóide

Os carcinomas que se originam nas glândulas salivares menores do trato aero-digestivo superior são classificados de acordo com as regras para tumores, em suas localizações anatômicas de origem, p. ex., cavidade oral.

Cada localização anatômica é descrita sob os seguintes títulos:

- Regras para classificação com os procedimentos para avaliar as categorias T, N e M. Métodos adicionais podem ser usados quando melhorarem a exatidão da avaliação antes do tratamento
- Localizações e sub-localizações anatômicas, quando apropriado
- Definição dos linfonodos regionais

- TNM - Classificação clínica
- pTNM - Classificação patológica
- G - Graduação histopatológica
- Grupamento por estádios
- Resumo esquemático

Linfonodos Regionais

As definições das categorias N para todas as localizações anatômicas da cabeça e do pescoço, exceto para a nasofaringe e tireóide, são as mesmas. Os linfonodos de linha média são considerados homolaterais, exceto para a tireóide.

Metástase à Distância

As definições das categorias M para todas as localizações da cabeça e do pescoço são as mesmas.

As categorias M1 e pM1 podem ser mais especificadas de acordo com as seguintes notações:

Pulmonar	PUL (C34)
Medula óssea	MO [MAR](C42.1)
Óssea	OSS (C40, 41)
Pleural	PLE (C38.4)
Hepática	HEP (C22)
Peritoneal	PER (C48.1,2)
Cerebral	CER [BRA] (C71)
Supra-renal (Adrenal)	ADR (C74)
Linfonodal	LIN [LYM](C77)

Pele	CUT [SKI](C44)
Outras	OUT [OTH]

Graduação Histopatológica

As seguintes definições das categorias G aplicam-se a todas as localizações da cabeça e do pescoço, exceto à tireóide:

G - Graduação Histopatológica

- GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado.
- G1 Bem diferenciado
- G2 Moderadamente diferenciado
- G3 Pouco diferenciado
- G4 Indiferenciado

Classificação R

A ausência ou presença de tumor residual, após o tratamento, pode ser descrita pelo símbolo R. As definições da classificação R aplicam-se a todas as localizações da cabeça e do pescoço. Elas são:

- RX A presença de tumor residual não pode ser avaliada
- R0 Ausência de tumor residual
- R1 Tumor residual microscópico
- R2 Tumor residual macroscópico

Lábio e Cavidade Oral (CID-O C00, C02-C06)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas da mucosa (o vermelhão) dos lábios e da cavidade oral, incluindo os das glândulas salivares menores. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Localizações e sub-localizações anatômicas

Lábio(C00)

1. Lábio superior externo (borda do vermelhão) (C00.0)
2. Lábio inferior externo (borda do vermelhão) (C00.1)
3. Comissuras (C00.6)

Cavidade oral (C02-C06)

1. Mucosa oral
 - i) Mucosa do lábio superior e inferior (C00.3,4)
 - ii) Mucosa da bochecha (mucosa jugal) (C06.0)
 - iii) Áreas retromolares (C06.2)
 - iv) Sulcos buco-alveolares, superior e inferior (vestíbulo da boca) (C06.1)

2. Gengiva, alvéolos superiores (rebordo alveolar superior) (C03.0)
3. Gengiva, alvéolos inferiores (rebordo alveolar inferior) (C03.1)
4. Palato duro (C05.0)
5. Língua
 - i) Superfície dorsal e bordas lateral anterior às papilas valadas (dois terços anteriores) (C02.0, 1, 3)
 - ii) Superfície ventral (inferior) (C02.2)
6. Assoalho da boca (C04)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os cervicais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0 Não há evidência de tumor primário

Tis Carcinoma *in situ*

T1 Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão

T2 Tumor com mais de 2 cm e até 4 cm em sua maior dimensão

T3 Tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão

T4a (*Lábio*) Tumor que invade estruturas adjacentes: cortical óssea, nervo alveolar inferior, assoalho da boca, ou pele da face (queixo ou nariz)

T4a (*Cavidade oral*) Tumor que invade estruturas adja-

centes: cortical óssea, músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), seios maxilares ou pele da face

T4b (*Lábio e cavidade oral*): Tumor que invade o espaço mastigador, lâminas pterigóides ou base do crânio ou envolve artéria carótida interna

Nota: A erosão superficial isolada do osso/alvéolo dentário por um tumor primário de gengiva não é suficiente para classificá-lo como T4.

N - Linfonodos Regionais

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais

N1 Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão

N2 Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm e até 6 cm em sua maior dimensão, ou em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão; ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão

N2a Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm e até 6 cm em sua maior dimensão

N2b Metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão

N2c Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão

N3 Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

Nota: Os linfonodos de linha média são considerados linfonodos homolaterais.

M - Metástase à Distância

MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 Ausência de metástase à distância

M1 Metástase à distância

p TNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical seletivo incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. O exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical radical ou modificado incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0. Quando o tamanho for um critério para a classificação pN, mede-se a metástase e não o linfonodo inteiro.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 23.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0

Estádio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Lábio, Cavidade Oral	
T1	≤ 2 cm
T2	> 2 até 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	<i>Lábio:</i> invade cortical óssea, nervo alveolar inferior, assoalho da boca, pele <i>Cavidade oral:</i> invade cortical óssea, músculos profundos extrínsecos da língua, seios maxilares, pele
T4b	Espaço mastigador, lâminas pterigóides, base do crânio, artéria carótida interna
N1	Homolateral, único, ≤ 3 cm
N2	(a) Homolateral, único, > 3 até 6 cm (b) Homolateral, múltiplo, ≤ 6 cm (c) Bilateral, contralateral, ≤ 6 cm
N3	> 6 cm

Faringe **(CID-O C01, C05.1, 2, C09, C10.0, 2, 3, C11-13)**

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico, endoscopia e diagnóstico por imagem

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Localizações e sub-localizações anatômicas

Orofaringe (C01, C05.1, 2, C09.0, 1, 9, C10.0, 2, 3)

1. Parede anterior (área glosso-epiglótica)
 - (i) Base da língua (posterior às papilas valadas ou terço posterior) (C01)
 - (ii) Valécua (C10.0)
2. Parede lateral (C10.2)
 - (i) Amígdala (C09.9)
 - (ii) Fossa amigdaliana (C09.0) e pilar amigdaliano (faucial) (C09.1)
 - (iii) Prega glossopalatina (pilares amigdalianos) (C09.1)
3. Parede posterior (C10.3)
4. Parede superior
 - (i) Superfície inferior do palato mole (C05.1)
 - (ii) Úvula (C05.2)

Nasofaringe (C11)

1. Parede póstero-superior: estende-se desde o nível da junção do palato duro com o palato mole até a base do crânio (C11.0, 1)
2. Parede lateral: incluindo a fossa de Rosenmüller (C11.2)
3. Parede inferior: consiste na superfície superior do palato mole (C11.3)

Nota: A margem dos orifícios das coanas, incluindo a margem posterior do septo nasal é incluída com a cavidade nasal.

Hipofaringe (C12, 13)

1. Junção faringo-esofageana (região pós-cricóide) (C13.0): estende-se desde o nível das cartilagens aritenóides e pregas de conexão até a borda inferior da cartilagem cricóide, formando, assim, a parede anterior da hipofaringe
2. Seio piriforme (C12.9): estende-se da prega faringo-epiglótica até o limite superior do esôfago. É delimitado lateralmente pela cartilagem tireóide e medialmente pela superfície da hipofaríngea da prega ariepiglótica (C13.1) e pelas cartilagens aritenóide e cricóide
3. Parede posterior da faringe (C13.2): estende-se desde o nível superior do osso hióide (ou assoalho da valécula) até o nível da borda inferior da cartilagem cricóide e do ápice de um seio piriforme ao outro

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os cervicais.

A fossa supra-clavicular (relevante na classificação dos

carcinomas de nasofaringe) é uma região triangular definida por três pontos: (1) a margem superior da borda esternal da clavícula; (2) a margem superior da borda lateral da clavícula; (3) o ponto onde o pescoço encontra o ombro. Este inclui a porção caudal dos níveis IV e V.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Não há evidência de tumor primário
- Tis Carcinoma in situ

Orofaringe

- T1 Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
- T2 Tumor com mais de 2 cm até 4 cm em sua maior dimensão
- T3 Tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão
- T4a Tumor que invade qualquer das seguintes estruturas: laringe, músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), pterigóide medial, palato duro e mandíbula
- T4b Tumor que invade qualquer das seguintes estruturas: músculo pterigóide lateral, lâminas pterigóides, nasofaringe lateral, base do crânio ou adjacentes a artéria carótida

Nasofaringe

- T1 Tumor confinado à nasofaringe
- T2 Tumor que se estende às partes moles

- T2a Tumor que se estende à orofaringe e/ou cavidade nasal sem extensão parafaríngea*
- T2b Tumor com extensão parafaríngea*
- T3 Tumor que invade estruturas ósseas e/ou seios paranasais
- T4 Tumor com extensão intracraniana e/ou envolvimento de nervos cranianos, fossa infratemporal, hipofaringe, órbita ou espaço mastigador

Nota: * A extensão parafaríngea indica infiltração póstero-lateral do tumor além da fáscia faringo-basilar.

Hipofaringe

- T1 Tumor limitado a uma sub-localização anatômica da hipofaringe (Ver página 30) e com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
- T2 Tumor que invade mais de uma sub-localização anatômica da hipofaringe, ou uma localização anatômica adjacente, ou mede mais de 2 cm, porém não mais de 4 cm em sua maior dimensão, sem fixação da hemilaringe
- T3 Tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão, ou com fixação da hemilaringe
- T4a Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: cartilagem tireóide/cricóide, osso hióide, glândula tireóide, esôfago, compartimento central de partes moles*
- T4b Tumor que invade fáscia pré-vertebral, envolve artéria carótida ou invade estruturas mediastinais

Nota: *As partes moles do compartimento central incluem a alça muscular pré-laríngea (NT - omo-hioideo, esterno-hioideo, esterno-tireo-hioideo e tireo-hioideo) e gordura subcutânea.

N - Linfonodos Regionais (*Oro- e Hipofaringe*)

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão
- N2 Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm, porém não mais de 6 cm em sua maior dimensão, ou em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão, ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N2a Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão
- N2b Metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N2c Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N3 Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

Nota: Os linfonodos de linha média são considerados linfonodos homolaterais.

N - Linfonodos Regionais (*Nasofaringe*)

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástases em linfonodos regionais
- N1 Metástase unilateral em linfonodo(s), com 6 cm ou menos em sua maior dimensão, acima da fossa supra-clavicular

- N2 Metástases bilateral em linfonodo(s) com 6 cm ou menos em sua maior dimensão acima da fossa supra-clavicular
- N3 Metástase em linfonodo(s) com mais de 6 cm em sua maior dimensão ou em fossa supra-clavicular
- N3a com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N3b na fossa supra-clavicular

Nota: Os linfonodos de linha média são considerados linfonodos homolaterais.

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- pN0** O exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical seletivo incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Já o exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical radical ou modificado incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0. Quando o tamanho for um critério para a classificação pN, mede-se a metástase e não o linfonodo inteiro

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 23.

Grupamento por Estádios (*Orofaringe e Hipofaringe*)

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Grupamento por Estádios (*Nasofaringe*)

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIA	T2a	N0	M0
Estádio IIB	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0, N1	M0
Estádio III	T1	N2	M0
	T2a, T2b	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Estádio IVA	T4	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Faringe	
	<i>Orofaringe</i>
T1	≤ 2 cm
T2	> 2 cm até 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	Laringe, músculos profundos/extrínsecos da língua, pterigóide medial, palato duro, mandíbula
T4b	Músculo pterigóide lateral, lâminas pterigóides, nasofaringe lateral, base do crânio, artéria carótida
	<i>Hipofaringe</i>
T1	≤ 2 cm, limitado a uma sub-localização anatômica
T2	>2 cm até 4 cm ou mais de uma sub-localização anatômica
T3	> 4 cm ou com fixação na laringe
T4a	Cartilagem tireóide/cricóide, osso hióide, glândula tireóide, esôfago, compartimento central de partes moles
T4b	Fáscia pré-vertebral, artéria carótida, estruturas mediastinais
	<i>Orofaringe e Hipofaringe</i>
N1	Homolateral, único, ≤ 3 cm
N2	(a) Homolateral, único, > 3 cm até 6 cm (b) Homolateral, múltiplo, ≤ 6 cm (c) Bilateral, contralateral ≤ 6 cm
N3	> 6 cm

Nasofaringe	
T1	Nasofaringe
T2	Partes moles
T2a	Orofaringe/cavidade nasal sem extensão parafaríngea
T2b	Tumor com extensão parafaríngea
T3	Invasão de estruturas ósseas, seios paranasais
T4	Extensão intracraniana, comprometimento de nervos cranianos, fossa infratemporal, hipofaringe, órbita, espaço mastigador
N1	Metástase unilateral em linfonodo(s) ≤ 6 cm, acima da fossa supra-clavicular
N2	Metástase bilateral em linfonodo(s) ≤ 6 cm, acima da fossa supra-clavicular
N3	(a) > 6 cm (b) na fossa supra-clavicular

Laringe (CID-O C32.0, 1, 2, C10.1)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico, laringoscopia e diagnóstico por imagem

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Localizações e sub-localizações anatômicas

1. Supraglote (C32.1)

(i) Epiglote supra-hióidea [incluindo extremidade, superfícies lingual (anterior) (C10.1) e laríngea] (ii) Prega ariepiglótica, face laríngea (iii) Aritenóide (iv) Epiglote infra-hióidea (v) Bandas ventriculares (falsas cordas)	}	<i>Epilaringe
(incluindo
zona
marginal)</i>
	}	<i>Supraglote,
excluindo a
epilaringe</i>

2. Glote (C32.0)

- (i) Cordas vocais (verdadeiras)
- (ii) Comissura anterior
- (iii) Comissura posterior

3. Subglote (C32.2)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os cervicais.

TNM - Classificação Clínica

T -Tumor Primário

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
T0 Não há evidência de tumor primário
Tis Carcinoma *in situ*

Supraglote

- T1 Tumor limitado a uma sub-localização anatômica da supraglote, com mobilidade normal da corda vocal
- T2 Tumor que invade a mucosa de mais de uma sub-localização anatômica adjacente da supraglote ou a glote ou região externa à supraglote (p. ex., a mucosa da base da língua, a valécula, a parede medial do seio piriforme), sem fixação da laringe
- T3 Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invasão de qualquer uma das seguintes estruturas: área pós-cricoide, tecidos pré-epiglóticos, espaço para-glótico, e/ou com erosão mínima da cartilagem tireóide (p. ex., córtex interna)
- T4a Tumor que invade toda a cartilagem tireóide e/ou estende-se aos tecidos além da laringe, p. ex., traquéia, partes moles do pescoço, incluindo músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), alça muscular, tireóide e esôfago

- T4b Tumor que invade o espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais ou adjacente a artéria carótida

Glote

- T1 Tumor limitado à(s) corda(s) vocal(ais) (pode envolver a comissura anterior ou posterior), com mobilidade normal da(s) corda(s)
T1a Tumor limitado a uma corda vocal
T1b Tumor que envolve ambas as cordas vocais
- T2 Tumor que se estende à supraglote e/ou subglote, e/ou com mobilidade diminuída da corda vocal
- T3 Tumor limitado à laringe, com fixação da corda vocal e/ou que invade o espaço para-glótico, e/ou com erosão mínima da cartilagem tireóide (p.ex., córtex interna)
- T4a Tumor que invade completamente a cartilagem tireóide, ou estende-se aos tecidos além da laringe, p.ex., traquéia, partes moles do pescoço, incluindo músculos os profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), alça muscular, tireóide e esôfago
- T4b Tumor que invade o espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais ou adjacente a artéria carótida

Subglote

- T1 Tumor limitado à subglote
- T2 Tumor que se estende à(s) corda(s) vocal(ais), com mobilidade normal ou reduzida
- T3 Tumor limitado à laringe, com fixação da corda vocal
- T4a Tumor que invade a cartilagem cricóide ou tireóide e/ou estende-se a outros tecidos além da laringe,

p. ex., traquéia, partes moles do pescoço, incluindo músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), tireóide e esôfago

T4b Tumor que invade o espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais ou adjacente a artéria carótida

N - Linfonodos Regionais

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais

N1 Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão

N2 Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão; ou em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão; ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão

N2a Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão

N2b Metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão

N2c Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão

N3 Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

Nota: Os linfonodos de linha média são considerados linfonodos homolaterais.

M - Metástase à distância

MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical seletivo incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Já o exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical radical ou modificado incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0. Quando o tamanho for um critério para a classificação pN, mede-se a metástase e não o linfonodo inteiro.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 23.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0

Estádio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Laringe	
	<i>Supraglote</i>
T1	Uma sub-localização anatômica, mobilidade normal
T2	Mucosa de mais de uma sub-localização adjacente da supraglote ou da glote, ou de região adjacente fora da supraglote; sem fixação
T3	Fixação da corda, ou invasão da área pós-cricóide, tecidos pré-epiglóticos, espaço paraglótico, erosão da cartilagem tireóide
T4a	Toda a cartilagem tireóide; traquéia, partes moles do pescoço: músculos profundos/extrínsecos da língua, alça muscular tireóide e esôfago
T4b	Espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais, artéria carótida

Laringe (continuação)	
	<i>Glote</i>
T1	Limitado à(s) corda(s) vocal(is), mobilidade normal (a) uma corda (b) ambas as cordas
T2	Supraglote, subglote, mobilidade de corda vocal diminuída
T3	Fixação da corda, espaço paraglótico, erosão de cartilagem tireóide
T4a	Toda a cartilagem tireóide; traquéia; partes moles do pescoço: músculos profundos/extrínsecos da língua, alça muscular; tireóide e esôfago
T4b	Espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais, artéria carótida
	<i>Subglote</i>
T1	Limitado à subglote
T2	Extensão à(s) corda(s) vocal(is) com mobilidade normal ou diminuída
T3	Fixação da corda vocal
T4a	Toda a cartilagem tireóide ou cricóide; traquéia, músculos profundos/extrínsecos da língua, alça muscular, tireóide e esôfago
T4b	Espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais, artéria carótida
	<i>Todas as localidades</i>
N1	Homolateral, único ≤ 3 cm
N2	(a) Homolateral, único > 3 cm até 6 cm (b) Homolateral, múltiplo ≤ 6 cm (c) Bilateral, contralateral, ≤ 6 cm
N3	> 6 cm

Cavidade Nasal e Seios Paranasais (CID-O C30.0, 31.0, 1)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Localizações e sub-localizações anatômicas

- Cavidade Nasal (C30.0)

- Septo

- Assoalho

- Parede lateral

- Vestíbulo

- Seio maxilar (C31.0)

- Seio etmoidal (C31.1)

- Esquerdo

- Direito

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os cervicais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>

Seio Maxilar

T1	Tumor limitado à mucosa, sem erosão ou destruição óssea
T2	Tumor que causa erosão ou destruição óssea, incluindo extensão para o palato duro e/ou o meato nasal médio, exceto extensão à parede posterior do seio maxilar e lâminas pterigóides
T3	Tumor que invade qualquer umas das seguintes estruturas: osso da parede posterior do seio maxilar, tecidos subcutâneos, assoalho ou parede medial da órbita, fossa pterigóide, seios etmoidais
T4a	Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: conteúdo orbitário anterior, pele da bochecha, lâminas pterigóides, fossa infratemporal, lâmina cribiforme, seio esfenoidal, seio frontal
T4b	Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: ápice da órbita, duramater, cérebro, fossa craniana média, outros nervos cranianos que não o da divisão maxilar do trigêmio V2, nasofaringe, clivus

Cavidade Nasal e Seio Etmoidal

T1	Tumor restrito a uma das sub-localizações da cavidade nasal ou seio etmoidal, com ou sem invasão óssea
----	--

- T2 Tumor que envolve duas sub-localizações de uma única localização ou que se estende para uma localização adjacente dentro do complexo naso-etmoidal, com ou sem invasão óssea
- T3 Tumor que se estende à parede medial ou assoalho da órbita, seio maxilar, palato, ou lâmina cribiforme
- T4a Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: conteúdo orbitário anterior, pele do nariz ou da bochecha, extensão mínima para fossa craniana anterior, lâminas pterigóides, seio esfenoidal, seio frontal
- T4b Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: ápice da órbita, duramater, cérebro, fossa craniana média, outros nervos cranianos que não seja o da divisão maxilar do trigêmio V2, nasofaringe, clivus

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão
- N2 Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão; ou em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão; ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N2a Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão
- N2b Metástase em linfonodos homolaterais múltiplos

	tiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
N3	Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

Nota: Os linfonodos da linha média são considerados linfonodos homolaterais.

M - Metástase à Distância

MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0	O exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical seletivo incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Já o exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical radical ou modificado incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0. Quando o tamanho for um critério para a classificação pN, mede-se a metástase e não o linfonodo inteiro.
------------	--

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 23.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Cavidade Nasal e Seios Paranasais	
	<i>Seio Maxilar</i>
T1	Mucosa antral
T2	Erosão/destruição óssea, palato duro, meato nasal médio
T3	Parede posterior do seio maxilar, tecidos subcutâneos, assoalho/parede medial da órbita, fossa pterigóide, seio(s) etmoidal(ais)
T4a	Órbita anterior, pele da bochecha, lâminas pterigóides, fossa infratemporal, lâmina cribriforme, seios esfenoidal/frontal
T4b	Ápice da órbita, duramater, cérebro, fossa craniana média, outros nervos cranianos que não seja o da divisão maxilar do trigêmio V2, nasofaringe, clivus
	<i>Cavidade Nasal e Seio Etmoidal</i>
T1	Uma sub-localização anatômica
T2	Duas sub-localizações ou localização naso-etmoidal adjacente
T3	Parede medial/assoalho da órbita, seio maxilar, palato, lâmina cribriforme
T4a	Órbita anterior, pele do nariz/bochecha, fossa craniana anterior (mínimo), lâminas pterigóides, seios esfenoidal/ frontal
T4b	Ápice da órbita, duramater, cérebro, fossa craniana média, outros nervos cranianos que não seja o da divisão maxilar do trigêmio V2, nasofaringe, clivus
	<i>Todas as Localizações</i>
N1	Homolateral, único, ≤ 3 cm
N2	(a) Homolateral, único, > 3 cm até 6 cm. (b) Homolateral, múltiplo, ≤ 6 cm. (c) Bilateral, contralateral, ≤ 6 cm.
N3	> 6 cm

Glândulas Salivares (CID-O C07, C08)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para os carcinomas das glândulas salivares maiores. Os tumores originários das glândulas salivares menores (glândulas muco-secretoras na membrana de revestimento do trato aero-digestivo superior) não se incluem nesta classificação, mas na sua localização anatômica de origem, p. ex., lábio. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Localizações anatômicas

- Glândula parótida (C07.9)
- Glândula submandibular (submaxilar) (C08.0)
- Glândula sub-lingual (C08.1)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os cervicais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Não há evidência de tumor primário
- T1 Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão, sem extensão extra-parenquimatosa.*
- T2 Tumor com mais de 2 cm até 4 cm em sua maior dimensão, sem extensão extra-parenquimatosa*
- T3 Tumor com mais de 4 cm e/ou tumor com extensão extraparenquimatosa*
- T4a Tumor que invade pele, mandíbula, canal auditivo ou nervo facial
- T4b Tumor que invade base do crânio, lâminas pterigóides ou adjacente à artéria carótida

Nota: * Extensão extraparenquimatosa é a evidência clínica ou macroscópica de invasão de partes moles ou nervo, exceto aquele listado em T4a e T4b. A evidência microscópica isolada não constitui uma extensão extraparenquimatosa, para efeito de classificação.

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão
- N2 Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão, ou em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão, ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão

- N2a Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão
- N2b Metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N2c Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N3 Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

Nota: Os linfonodos da linha média são considerados linfonodos homolaterais.

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

p TNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- pN0** O exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical seletivo incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Já o exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical radical ou modificado incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-

se como pN0. Quando o tamanho for um critério para a classificação pN, mede-se apenas a metástase e não o linfonodo inteiro.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 23.

Grupamento por Estádios

Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Glândulas Salivares	
T1	≤ 2 cm, sem extensão extraparenquimatosa
T2	> 2 cm até 4 cm, sem extensão extraparenquimatosa
T3	> 4 cm e/ou extensão extraparenquimatosa
T4a	Pele, mandíbula, canal auditivo, nervo facial
T4b	Base do crânio, lâminas pterigóides, artéria carótida
N1	Homolateral, único ≤ 3 cm
N2	(a) Homolateral, único, > 3 cm até 6 cm (b) Homolateral, múltiplo, ≤ 6 cm (c) Bilateral, contralateral, ≤ 6 cm
N3	> 6 cm

Glândula Tireóide (CID-O C73)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável apenas para carcinomas. Deve haver confirmação microscópica da doença e divisão dos casos por tipo histológico.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico, endoscopia e diagnóstico por imagem

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os cervicais e os mediastinais superiores.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão, limitado à tireóide
T2	Tumor com mais de 2 cm até 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tireóide

- T3 Tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tiróide, ou qualquer tumor com extensão extratireoidiana mínima (p. ex., extensão ao músculo esterno-tiroideano ou partes moles peri-tiroidianas)
- T4a Tumor que se estende além da cápsula da tiróide e invade qualquer uma das seguintes estruturas: tecido subcutâneo mole, laringe, traquéia, esôfago, nervo laríngeo recorrente
- T4b Tumor que invade fáscia pré-vertebral, vasos mediastinais ou adjacente artéria carótida
- T4a* (Somente para carcinoma anaplásico) Tumor (de qualquer tamanho) limitado à tiróide *
- T4b* (Somente para carcinoma anaplásico) Tumor (de qualquer tamanho) que se estende além da cápsula da tiróide *

Nota: Tumores multifocais de todos os tipos histológicos devem ser designados (m) (o maior determina a classificação), p.ex., T2(m).

* Todos os carcinomas indiferenciados/anaplásicos de tiróide são considerados T4.

♣ Carcinoma anaplásico intratiroidiano - considerado cirurgicamente ressecável

❖ Carcinoma anaplásico extratiroidiano - considerado cirurgicamente irresssecável

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em linfonodos regionais
- N1a Metástase no nível VI (linfonodos pré-traqueal e para-traqueal, incluindo pré-laríngeo e o de Delphian)
- N1b Metástase em outro linfonodo cervical unilateral, bilateral ou contralateral, ou em linfonodo mediastinal superior

M - Metástase à Distância

- MX** A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0** Ausência de metástase à distância
- M1** Metástase à distância

p TNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- pN0** O exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical seletivo incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

Tipos Histopatológicos

Os quatro principais tipos histopatológicos são:

- Carcinoma papilífero (incluindo aqueles com arranjo folicular)
- Carcinoma folicular (incluindo os denominados carcinoma de células de Hürthle)
- Carcinoma medular
- Carcinoma indiferenciado/anaplásico

Grupamento por Estádios

Recomenda-se o grupamento por estádios diferenciados para os carcinomas papilífero e folicular, carcinoma medular e carcinoma indiferenciado/anaplásico:

Papilífero ou Folicular

Abaixo de 45 anos

Estádio I	Qualquer T	Qualquer N	M0
Estádio II	Qualquer T	Qualquer N	M1

Papilífero ou Folicular, 45 anos ou mais e Medular

Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Anaplásico/indiferenciado (todos os casos são estágio IV)

Estádio IVA	T4a	Qualquer N	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Glândula Tireóide	
T1	<i>Carcinomas papilífero, folicular e medular</i> ≤ 2 cm intratireoidiano
T2	> 2 cm até 4 cm intratireoidiano
T3	> 4 cm ou com extensão mínima
T4a	Subcutâneo, laringe, traquéia, esôfago, nervo laríngeo recorrente
T4b	Fáscia pré-vertebral, vasos mediastinais, artéria carótida
	<i>Carcinoma anaplásico/ indiferenciado</i>
T4a	Uma sub-localização anatômica
T4b	Duas sub-localizações ou localização naso-etmoidal adjacente
N1a	<i>Todos os tipos</i> Nível VI
N1b	Outras regiões

TUMORES DO APARELHO DIGESTIVO

Notas Introdutórias

As seguintes localizações anatômicas são incluídas:

- Esôfago
- Estômago
- Intestino Delgado
- Cólon e Reto
- Canal Anal
- Fígado
- Vesícula Biliar
- Vias Biliares Extra-Hepáticas
- Ampola de Vater
- Pâncreas

Cada localização anatômica é descrita sob os seguintes títulos:

- Regras para classificação com os procedimentos para avaliar as categorias T, N e M. Métodos adicionais podem ser usados quando melhoram a exatidão da avaliação antes do tratamento
- Localizações e sub-localizações anatômicas, quando apropriado
- Definição dos linfonodos regionais
- TNM - Classificação clínica

- pTNM - Classificação patológica
- G - Graduação histopatológica
- Grupamento por estádios
- Resumo esquemático

Linfonodos Regionais

O número de linfonodos geralmente incluídos no espécime da linfadenectomia é informado em cada localização primária.

Metástase à Distância

As categorias M1 e pM1 podem ser adicionalmente especificadas com as seguintes notações:

Pulmonar	PUL (C34)
Medula óssea	MO [MAR](C42.1)
Óssea	OSS (C40, 41)
Pleural	PLE (C38.4)
Hepática	HEP (C22)
Peritoneal	PER (C48.1,2)
Cerebral	CER [BRA] (C71)
Supra-renal (Adrenal)	ADR (C74)
Linfonodal	LIN [LYM](C77)
Pele	CUT [SKI](C44)
Outras	OUT [OTH]

Graduação Histopatológica

As seguintes definições das categorias G aplicam-se a todos os tumores do aparelho digestivo, exceto ao fígado:

G - Graduação Histopatológica

GX	Grau de diferenciação não pode ser avaliado
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pouco diferenciado
G4	Indiferenciado

Classificação R

A ausência ou presença de tumor residual após o tratamento pode ser descrita pelo símbolo R. As definições da classificação R aplicam-se a todos os tumores do aparelho digestivo. Elas são:

RX	A presença de tumor residual não pode ser avaliada
R0	Ausência de tumor residual
R1	Tumor residual microscópico
R2	Tumor residual macroscópico

Esôfago (CID-O C15)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para os carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença e divisão dos casos por tipo histológico.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

<i>Categorias T</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia (inclusive broncoscopia) e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias N</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias M</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Sub-localizações anatômicas

1. Esôfago cervical (C15.0): se inicia na borda inferior da cartilagem cricóide e termina no estreito superior do tórax (incisura jugular), a aproximadamente 18 cm dos dentes incisivos superiores.
2. Esôfago torácico
 - (i) O terço superior do esôfago (C15.3) estende-se desde o estreito superior do tórax até o nível da bifurcação traqueal, a aproximadamente 24 cm dos dentes incisivos superiores

- (ii) O terço médio do esôfago (C15.4) é a metade proximal do esôfago entre a bifurcação traqueal e a junção esôfago-gástrica. O nível inferior está a aproximadamente 32 cm dos dentes incisivos superiores
- (iii) O terço inferior do esôfago (C15.5), com aproximadamente 8 cm de comprimento (inclui o esôfago abdominal), é a metade distal do esôfago entre a bifurcação traqueal e a junção gastro-esofágica. O nível inferior está a aproximadamente 40 cm dos dentes incisivos superiores.

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os seguintes:

Esôfago cervical:

- Escaleno
- Jugular interno
- Cervical superior e inferior
- Peri-esofageano
- Supraclavicular

Esôfago intratorácico - superior, médio e inferior:

- Peri-esofagágico superior (acima da veia ázigo)
- Subcarinal
- Peri-esofágico inferior (abaixo da veia ázigo)
- Mediastinal
- Peri-gástrico, exceto o celíaco

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor que invade a lâmina própria ou a submucosa
T2	Tumor que invade a muscular própria
T3	Tumor que invade a adventícia
T4	Tumor que invade as estruturas adjacentes

N -Linfonodos Regionais

NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à Distância

MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

Para os tumores do esôfago torácico inferior

M1a	Metástase em linfonodos celíacos
M1b	Outra metástase à distância

Para os tumores do esôfago torácico superior

M1a	Metástase em linfonodos cervicais
M1b	Outra metástase à distância

Para os tumores do esôfago torácico médio

M1a Não aplicável

M1b Metástase em linfonodo não regional ou outra metástase à distância.

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia mediastinal incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 63.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIA	T2, T3	N0	M0
Estádio IIB	T1, T2	N1	M0
Estádio III	T3	N1	M0
	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Estádio IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

Resumo Esquemático

Esôfago	
T1	Lâmina própria, submucosa
T2	Muscular própria
T3	Adventícia
T4	Estruturas adjacentes
N1	Regional
M1	Metástase a distância
	Tumor do <i>terço inferior</i> do esôfago
M1a	Linfonodos celíacos
M1b	Outra metástase à distância
	Tumor do <i>terço superior</i> do esôfago
M1a	Linfonodos cervicais
M1b	Outra metástase à distância
	Tumor do <i>terço médio</i> do esôfago
M1b	Metástase à distância incluindo linfonodos não regionais

Estômago (CID-O C16)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

<i>Categorias T</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia, e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias N</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias M</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Sub-localizações Anatômicas

1. Cárdia (e junção gastroesofágica) (C16.0)
2. Fundo do estômago (C16.1)
3. Corpo do estômago (C16.2)
4. Antro gástrico (C16.3) e Píloro (C16.4)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais do *estômago* são os perigástricos ao longo da pequena e grande curvaturas e os localizados ao longo

das artérias gástrica esquerda, hepática comum, esplênica e celíaca, e os linfonodos hepato-duodenais. Os linfonodos regionais da *junção esôfago-gástrica* são para-cárdicos, gástricos esquerdos, celíacos, diafragmáticos e os mediastinais inferiores para-esofageanos.

O envolvimento de outros linfonodos intra-abdominais - tais como os retropancreáticos, mesentéricos e para-aórticos - é classificado como metástase à distância.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : tumor intra-epitelial sem invasão da lâmina própria
T1	Tumor que invade a lâmina própria ou a submucosa.
T2	Tumor que invade a muscular própria ou a subserosa. ¹ T2a Tumor que invade a muscular própria T2b Tumor que invade a subserosa
T3	Tumor que penetra a serosa (peritônio visceral) sem invadir as estruturas adjacentes ^{1, 2, 3}
T4	Tumor que invade as estruturas adjacentes ^{1, 2, 3}

Notas: 1. O tumor pode penetrar a muscular própria com extensão para os ligamentos gastro-cólico ou gastro-hepático ou para o omento maior ou menor, sem perfuração do peritônio visceral que cobre estas estruturas. Nesse caso, o tumor é classificado como T2b. Se existe perfuração do peritônio visceral que reveste os ligamentos gástricos ou os omentos, o tumor é classificado como T3.

2. As estruturas adjacentes ao estômago são o baço, cólon transversal, fígado, diafragma, pâncreas, parede abdominal, supra-renal, rim, intestino delgado e retroperitônio.

3. A extensão intramural para o duodeno ou esôfago é classificada pela profundidade da maior invasão em qualquer dessas localizações, inclusive o estômago.

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em 1 a 6 linfonodos regionais
- N2 Metástase em 7 a 15 linfonodos regionais
- N3 Metástase em mais de 15 linfonodos regionais

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- pN0** O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 15 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 63.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
Estádio II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estádio IIIB	T3	N2	M0
Estádio IV	T4	N1, N2, N3	M0
	T1, T2, T3	N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Estômago	
T1	Lâmina própria, submucosa
T2	Muscular própria, subserosa
T2a	Muscular própria
T2b	Subserosa
T3	Penetra a serosa
T4	Estruturas adjacentes
N1	1 a 6 linfonodos
N2	7 a 15 linfonodos
N3	> 15 linfonodos

Intestino Delgado (CID-O C17)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

<i>Categorias T</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias N</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias M</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Sub-localizações Anatômicas

1. Duodeno (C17.0)
2. Jejuno (C17.1)
3. Íleo (C17.2) (exclui a Válvula íleocecal C18.0)

Nota: Esta classificação não se aplica aos carcinomas da Ampola de Vater (ver na página 96).

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais para o duodeno são os pancreático-duodenais, pilóricos, hepáticos (pericoledocianos, císticos e hilares) e os mesentéricos superiores.

Os linfonodos regionais para o íleo e o jejuno são os mesentéricos, incluindo os mesentéricos superiores e para o íleo terminal, os íleocólicos, incluindo os cecais posteriores.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Não há evidência de tumor primário
- Tis Carcinoma *in situ*
- T1 Tumor que invade a lâmina própria ou a submucosa
- T2 Tumor que invade a muscular própria
- T3 Tumor que invade desde a muscular própria até a subserosa ou os tecidos perimusculares não peritonizados (mesentério ou retroperitônio*), com extensão de até 2 cm
- T4 Tumor que perfura o peritônio visceral ou que invade diretamente outros órgãos ou estruturas (inclusive outras alças do intestino delgado, o mesentério, ou o retroperitônio em mais de 2 cm e parede abdominal por meio da serosa; e unicamente para o duodeno, a invasão do pâncreas)

Nota: * O tecido perimuscular não peritonizado é, para o jejuno e íleo, parte do mesentério; e, para o duodeno, nas áreas nas quais a serosa está ausente, parte do retroperitônio.

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- pN0** O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 63.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1, T2	N0	M0
Estádio II	T3, T4	N0	M0
Estádio III	Qualquer T	N1	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Intestino Delgado	
T1	Lâmina própria, submucosa
T2	Muscular própria
T3	Subserosa, tecidos perimusculares não peritonizados (mesentério, retroperitônio) $\leq 2\text{cm}$
T4	Peritônio visceral, outros órgãos/ estruturas (inclusive mesentério, retroperitônio) > 2
N1	Regional

Cólon e Reto (CID-O C18-C20)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

<i>Categorias T</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias N</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias M</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Localizações e sub-localizações anatômicas

Cólon (C18)

1. Apêndice (vermiforme) (C18.1)
2. Ceco (C18.0)
3. Cólon ascendente (C18.2)
4. Ângulo hepático do cólon (C18.3)
5. Cólon transversal (C18.4)
6. Ângulo esplênico do cólon (C18.5)
7. Cólon descendente (C18.6)
8. Cólon sigmóide (C18.7)

Junção retossigmoidiana (C19)

Reto (C20)

Linfonodos Regionais

Para cada localização ou sub-localização anatômica tem-se um grupo de linfonodos regionais, como se segue:

Apêndice	ileocólico
Ceco	ileocólico, cólico direito
Cólon ascendente	ileocólico, cólico direito, cólico médio
Ângulo hepático	cólicos médios, cólicos direitos
Cólon transversal	cólico direito, cólico médio, cólico esquerdo, mesentérico inferior
Ângulo esplênico	cólico médio, cólico esquerdo, mesentérico inferior
Cólon descendente	cólico esquerdo, mesentérico inferior
Cólon sigmóide	sigmóide, cólico esquerdo, retal superior (hemorroidal), mesentérico inferior e retosigmóide
Reto	retal superior, médio e inferior (hemorroidal), mesentérico inferior, ilíaco interno, mesorectal (paraproctal), sacral lateral, pré-sacral, promontório sacral (Gerota)

Metástases em linfonodos diferentes dos listados acima são classificados como metástases à distância.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado

- T0 Não há evidência de tumor primário
- Tis Carcinoma *in situ*: intra-epitelial ou invasão da lâmina própria¹
- T1 Tumor que invade a submucosa
- T2 Tumor que invade a muscular própria
- T3 Tumor que invade além da muscular própria, alcançando a subserosa ou os tecidos peri-cólicos ou peri-retais, não peritonizados
- T4 Tumor que invade diretamente outros órgãos ou estruturas^{2,3} e/ou que perfura o peritônio visceral

Notas: 1. Tis inclui as células neoplásicas confinadas à membrana basal glandular (intra-epitelial) ou à lâmina própria (intramucosa), sem extensão pela muscularis mucosae e sem alcançar a submucosa.
2. No T4, a invasão direta inclui a invasão de outros segmentos do cólon e reto através da serosa, p. ex.: invasão do cólon sigmóide por um carcinoma do ceco.
3. O tumor que é aderente a outros órgãos ou estruturas, macroscopicamente, é classificado como T4. Entretanto, não existe tumor na aderência, microscopicamente, a classificação deve ser pT3.

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em 1 a 3 linfonodos regionais
- N2 Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais

Nota: Um nódulo tumoral localizado no tecido adiposo peri-retal ou peri-cólico, sem evidência histológica de linfonodo residual no nódulo, é classificado na categoria pN como metástase em linfonodo regional se o nódulo tem a forma e o contorno liso de um linfonodo. Se o nódulo tem um contorno irregular, ele deve ser classificado na categoria T e também codificado como V1 (invasão venosa microscópica) ou V2, se ele era macroscopicamente evidente, pois existe uma forte probabilidade que represente uma invasão venosa.

M - Metástase à distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 12 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 63.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1, T2	N0	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
Estádio IIIA	T1, T2	N1	M0
IIIB	T3, T4	N1	M0
IIIC	Qualquer T	N2	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Cólon e Reto	
T1	Submucosa
T2	Muscular própria
T3	Subserosa, tecidos peri-cólicos/peri-natais, não peritonizados
T4	Peritônio víscera / outros órgãos ou estruturas
N1	≤ 3 linfonodos regionais
N2	> 3 linfonodos regionais

Canal Anal (CID-O C21.1)

O canal anal estende-se do reto até a pele peri-anal (até a junção com a pele pilosa). É limitado pela mucosa que recobre o esfíncter interno, incluindo o epitélio de transição e a linha pectínea. Tumores da margem anal (CID-O C44.5) são classificados como tumores de pele (página 125).

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

<i>Categorias T</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia e/ou exploração cirúrgica
<i>Categoria N</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica
<i>Categoria M</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os peri-retais, os ilíacos internos e os inguinais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Não há evidência de tumor primário
- Tis Carcinoma *in situ*
- T1 Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão.
- T2 Tumor com mais de 2 cm até 5 cm em sua maior dimensão
- T3 Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão
- T4 Tumor de qualquer tamanho que invade órgão(s) adjacente(s), p. ex., vagina, uretra, bexiga

Nota: A invasão direta da parede retal, da pele peri-anal, do tecido subcutâneo ou do(s) músculo(s) esfinteriano(s) isoladamente, não são classificadas como T4.

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em linfonodo(s) peri-retal(ais)
- N2 Metástase em linfonodo(s) ilíaco(s) interno(s) e/ou inguinal(ais) unilateral(ais)
- N3 Metástase em linfonodos peri-retais e inguinais e/ou linfonodos ilíacos internos bilaterais e/ou inguinais bilaterais

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional peri-retal pélvica incluirá, geralmente, 12 ou mais linfonodos; o exame histológico do espécime de uma linfadenectomia inguinal incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 63.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estádio IIIB	T4	N1	M0
	Qualquer T	N2, N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Canal anal	
T1	≤ 2 cm
T2	> 2 cm até 5 cm
T3	> 5 cm
T4	Órgão(s) adjacente(s)
N1	Peri-retal
N2	Ilíaco interno/ inguinal, unilateral
N3	Peri-retal e inguinal, ilíaco interno/inguinal, bilateral

Fígado (CID-O C22)

Regras para Classificação

A intenção primária da classificação é para o carcinoma hepatocelular. Também pode ser usada para o colangiocarcinoma do fígado (carcinoma de via biliar intra-hepático). Deve haver confirmação histológica da doença e divisão dos casos por tipo histológico.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Categorias N Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Categorias M Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Nota: A presença de cirrose, apesar de ser um importante fator prognóstico, não afeta a classificação TNM, sendo uma variável prognóstica independente.

Sub-localizações Anatômicas

1. Fígado (C22.0)
2. Via biliar intra-hepático (C22.1)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os hilares, hepáticos (situados ao longo da artéria hepática), peri-portais (situados ao longo da veia porta) e aqueles situados ao longo da veia cava inferior abdominal acima da veia renal (exceto os nódulos frênicos inferiores).

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Não há evidência de tumor primário
- T1 Tumor único sem invasão vascular
- T2 Tumor único com invasão vascular ou tumores múltiplos, nenhum deles com mais de 5 cm em sua maior dimensão
- T3 Tumores múltiplos, com mais de 5 cm em sua maior dimensão ou tumor que envolve o ramo principal da veia porta ou veia hepática
- T4 Tumor(es) com invasão direta de outros órgãos adjacentes, que não a vesícula biliar ou com perfuração do peritônio visceral

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à Distância

- MX** A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0** Ausência de metástase à distância
- M1** Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- pN0** O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 3 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Para a graduação histopatológica consultar:

Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48.900 necropsies. Cancer 1954; 7-462-504.

A graduação histológica de Edmonson/Steiner é constituída de graus 1, 2, 3 e 4.

Grupamento por Estádios

Estádio I	T1	N0	M0
-----------	----	----	----

Estádio II	T2	N0	M0
Estádio IIIA	T3	N0	M0
Estádio IIIB	T4	N0	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N1	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	MI

Resumo Esquemático

Fígado	
T1	Único sem invasão vascular
T2	Único com invasão vascular
	Múltiplo ≤ 5 cm
T3	Múltiplo > 5 cm
	Invade ramo principal das veias porta ou hepática
T4	Invade outros órgãos adjacentes que não a vesícula biliar
	Perfura peritônio visceral
N1	Regional

Vesícula Biliar (CID-O C23)

Regras para Classificação

A classificação é aplicada somente para carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

<i>Categorias T</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias N</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias M</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os do ducto cístico e os pericoledocianos, hilares, peripancreáticos (limitados apenas à cabeça pancreática), periduodenais, periportais, celíacos e mesentéricos superiores.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>

- T1 Tumor que invade a lâmina própria ou a camada muscular
T1a Tumor que invade a lâmina própria
T1b Tumor que invade a camada muscular
- T2 Tumor que invade o tecido conjuntivo perimuscular, sem extensão além da serosa ou intra-hepática
- T3 Tumor que perfura a serosa (peritônio visceral) e/ou que invade diretamente o fígado e/ou um outro órgão ou estrutura adjacente, por ex., estômago, duodeno, cólon, pâncreas, omento, vias biliares extra-hepáticas
- T4 Tumor que invade a veia porta principal ou a artéria hepática, ou que invade dois ou mais órgãos ou estruturas extra-hepáticas

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1 Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0 Ausência de metástase à distância
M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- pN0** O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 3 ou

mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 63.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T2	N0	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
Estádio IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio III	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Vesícula Biliar	
T1	Parede da vesícula biliar
T1a	Lâmina própria
T1b	Muscular
T2	Tecido conjuntivo perimuscular
T3	Serosa, um órgão e/ou fígado
T4	Veia porta, artéria hepática ou dois ou mais órgãos extra-hepáticos
N1	Linfonodos regionais

Vias Biliares Extra-Hepáticas (CID-O C24.0)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas de vias biliares extra-hepáticas e para aqueles da bolsa colédociana.

Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

<i>Categorias T</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias N</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias M</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os do ducto cístico, pericoledociano, hilares, peripancreáticos (limitados somente à cabeça pancreática), periduodenais, periportais, celíacos e mesentéricos superiores.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor confinado ao ducto biliar
T2	Tumor que invade além da parede do ducto biliar
T3	Tumor que invade o fígado, a vesícula biliar, o pâncreas e/ou, unilateralmente, as tributárias da veia porta, (direita ou esquerda) ou da artéria hepática (direita ou esquerda)
T4	Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: veia porta principal ou suas tributárias bilateralmente, artéria hepática comum, ou outras estruturas adjacentes, por ex., cólon, estômago, duodeno, parede abdominal

N - Linfonodos Regionais

NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à Distância

MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
MO	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 3 ou

mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 63.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T2	N0	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
Estádio IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio III	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Vias Biliares Extra-Hepáticas	
T1	Parede do ducto
T2	Além da parede do ducto
T3	Fígado, vesícula biliar, ou vasos unilateralmente
T4	Outros órgãos adjacentes, ou vasos principais ou vasos bilateralmente
N1	Linfonodos regionais

Ampola de Vater (CID-O C24.1)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M.

<i>Categorias T</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias N</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias M</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são:

<i>Superiores</i>	Superiores à cabeça e corpo pancreáticos
<i>Inferiores</i>	Inferiores à cabeça e corpo pancreáticos
<i>Anteriores</i>	Linfonodos pancreaticoduodenais anteriores, pilóricos e mesentéricos proximais
<i>Posteriores</i>	Linfonodos pancreaticoduodenais posteriores, do ducto biliar comum, e mesentéricos proximais

Nota: Os linfonodos esplênicos e os da cauda do pâncreas não são considerados regionais. Metástases para estes linfonodos são classificadas como M1.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Não há evidência de tumor primário
- Tis Carcinoma *in situ*
- T1 Tumor limitado à ampola de Vater ou ao esfíncter de Oddi
- T2 Tumor que invade a parede duodenal
- T3 Tumor que invade pâncreas
- T4 Tumor que invade partes moles peri-pancreáticas, ou outros órgãos ou estruturas adjacentes

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- MO Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- pN0** O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos,

mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 63.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T2	N0	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
Estádio IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio III	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Ampola de Vater	
T1	Ampola de Vater ou esfíncter de Oddi
T2	Parede duodenal
T3	Pâncreas
T4	Além do pâncreas
N1	Regional

Pâncreas (CID-O C25)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas do pâncreas exócrino. Deve haver confirmação histológica ou citológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

<i>Categorias T</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias N</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias M</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Sub-localizações Anatômicas

1. Cabeça do pâncreas¹ (C25.0)
2. Corpo do pâncreas² (C25.1)
3. Cauda do pâncreas³ (C25.2)

Notas: 1. Tumores da cabeça do pâncreas são aqueles originados à direita da borda esquerda da veia mesentérica superior. O processo uncinado é considerado como parte da cabeça.
2. Tumores do corpo do pâncreas são aqueles originados entre a borda esquerda da veia mesentérica superior e a borda esquerda da aorta.
3. Tumores da cauda são aqueles originados entre a borda esquerda da aorta e o hilo esplênico.

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os peripancreáticos, que podem ser subdivididos em:

<i>Superiores</i>	Superiores à cabeça e ao corpo
<i>Inferiores</i>	Inferiores à cabeça e ao corpo
<i>Anteriores</i>	Pancreaticoduodenais anteriores, pilóricos (limitados somente aos tumores da cabeça) e mesentéricos proximais
<i>Posteriores</i>	Pancreaticoduodenais posteriores, do ducto biliar comum, e mesentéricos proximais
<i>Esplênicos</i>	Linfonodos do hilo esplênico e da cauda do pâncreas (somente para os tumores do corpo e da cauda)
<i>Celiacos</i>	(Somente para os tumores da cabeça do pâncreas)

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limitado ao pâncreas, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
T2	Tumor limitado ao pâncreas, com mais de 2 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor que se estende além do pâncreas, mas sem

- envolvimento do plexo celíaco ou artéria mesentérica superior
- T4 Tumor que envolve o plexo celíaco ou artéria mesentérica superior

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- pN0** O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 63.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T2	N0	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
Estádio IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio III	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Pâncreas	
T1	Limitado ao pâncreas, $\leq 2\text{cm}$
T2	Limitado ao pâncreas, $> 2\text{cm}$
T3	Além do pâncreas
T4	Plexo celíaco ou artéria mesentérica superior
N1	Regional

TUMORES DO PULMÃO E DA PLEURA

Notas Introdutórias

As classificações aplicam-se aos carcinomas do pulmão e ao mesotelioma maligno da pleura.

Cada localização primária é descrita sob os seguintes títulos:

- Regras para classificação, com os procedimentos para estabelecer as categorias T, N e M. Métodos adicionais podem ser usados quando melhorarem a exatidão da avaliação antes do tratamento.
- Sub-localizações anatômicas, quando apropriado
- Definição dos linfonodos regionais
- TNM - Classificação clínica
- pTNM - Classificação patológica
- G - Graduação histopatológica, quando aplicável
- Grupamento por estádios
- Resumo esquemático

Linfonodos Regionais

A extensão direta do tumor primário em linfonodos é classificada como metástase em linfonodos.

Metástase à Distância

As categorias M1 e pM1 podem ser adicionalmente especificadas com as seguintes notações:

Pulmonar	PUL (C34)
Medula óssea	MO [MAR](C42.1)
Óssea	OSS (C40, 41)
Pleural	PLE (C38.4)
Hepática	HEP (C22)
Peritoneal	PER (C48.1,2)
Cerebral	CER [BRA] (C71)
Supra-renal (Adrenal)	ADR (C74)
Linfonodal	LIN [LYM](C77)
Pele	CUT [SKI](C44)
Outras	OUT [OTH]

Classificação R

A ausência ou presença de tumor residual após o tratamento pode ser descrita pelo símbolo R. As definições da classificação R são:

RX	A presença de tumor residual não pode ser avaliada
R0	Ausência de tumor residual
R1	Tumor residual microscópico
R2	Tumor residual macroscópico

Pulmão (CID-O C34)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença e a divisão dos casos por tipo histológico.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

<i>Categorias T</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias N</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia e/ou exploração cirúrgica
<i>Categoria M</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Sub-localizações Anatômicas

1. Brônquio principal (C34.0)
2. Lobo superior do pulmão (C34.1)
3. Lobo médio do pulmão (C34.2)
4. Lobo inferior do pulmão (C34.3)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os intratorácicos, os escalenos e os supraclaviculares.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

- TX O tumor primário não pode ser avaliado, *ou* tumor detectado pela presença de células malignas no escarro ou lavado brônquio, mas não visualizado em diagnóstico por imagem ou broncoscopia
- T0 Não há evidência de tumor primário
- Tis Carcinoma *in situ*
- T1 Tumor com 3 cm ou menos em sua maior dimensão, circundado por pulmão ou pleura visceral, sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar (i.e., sem invasão do brônquio principal)¹.
- T2 Tumor com qualquer das seguintes características de tamanho ou extensão:
- Com mais de 3 cm em sua maior dimensão
 - Compromete o brônquio principal, com 2 cm ou mais distalmente à carina
 - Invade a pleura visceral
 - Associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende até a região hilar, mas não envolve todo o pulmão
- T3 Tumor de qualquer tamanho que invade diretamente qualquer uma das seguintes estruturas: parede torácica (inclusive os tumores do sulco superior), diafragma, pleura mediastinal, pericárdio parietal; ou tumor do brônquio principal com menos de 2 cm distalmente à carina¹ mas sem envolvimento da mesma; ou tumor associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão

- T4** Tumor de qualquer tamanho que invade qualquer das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral, carina; ou nódulo(s) tumoral(ais) distinto(s) no mesmo lobo; tumor com derrame pleural maligno²

Notas: 1. A disseminação superficial, rara, de tumor de qualquer tamanho, com invasão limitada à parede brônquica, que pode se estender proximalmente até o brônquio principal, é também classificada como T1.
2. A maioria dos derrames pleurais associados com o câncer de pulmão é devida ao tumor. Entretanto, em alguns pacientes, múltiplos exames citopatológicos do líquido pleural são negativos para células malignas, e o líquido não é sanguinolento e nem um exsudato. Quando isso ocorrer e o julgamento clínico evidenciar que o derrame não está relacionado com o tumor, o derrame será excluído como elemento de estadiamento e o paciente deve ser classificado como T1, T2 ou T3.

N - Linfonodos Regionais

- NX** Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1 Metástase em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares homolaterais e nódulos intrapulmonares, incluindo o comprometimento por extensão direta
N2 Metástase em linfonodo(s) mediastinal(ais) homolateral(ais) e/ou em linfonodo(s) subcarinal(ais)
N3 Metástase em linfonodo(s) mediastinal(ais) contralateral(ais), hilar(es) contralateral(ais), escaleno(s) homo- ou contralateral(ais), ou em linfonodo(s) supra-clavicular(es)

M - Metástase à Distância

- MX** A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0 Ausência de metástase à distância
M1 Metástase à distância, inclusive nódulo(s) tumoral(is) distinto(s) num lobo diferente (homolateral ou contralateral)

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histológico do(s) espécime(s) de linfadenectomia hilar ou mediastinal incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado
 G1 Bem diferenciado
 G2 Moderadamente diferenciado
 G3 Pouco diferenciado
 G4 Indiferenciado

Grupamento por Estádios

Carcinoma oculto TX		N0	M0
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T2	N0	M0
Estádio IIA	T1	N1	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0

Estádio IIIB	Qualquer	T N3	M0
	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Pulmão	
TX	Citologia positiva, somente
T1	≤ 3 cm
T2	> 3 cm, brônquio principal ≥ 2 cm da Carina, invade pleura visceral, atelectasia parcial
T3	Parede torácica, diafragma, pericárdio, pleura mediastinal, brônquio principal < 2 cm da Carina, atelectasia total
T4	Mediastino, coração, grandes vasos, carina, traquéia, esôfago, vértebra; nódulos distintos no mesmo lobo, derrame pleural maligno
N1	Peribrônquico homolateral, hilar homolateral
N2	Mediastinal homolateral, subcarinal
N3	Hilar ou mediastinal contralateral, escaleno ou supra-clavicular
M1	Inclui nódulo distinto em lobo diferente

Mesotelioma Pleural (CID-O C38.4)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para o mesotelioma maligno de pleura. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

<i>Categorias T</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia e/ou exploração cirúrgica
<i>Categorias N</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia e/ou exploração cirúrgica
<i>Categoria M</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e/ou exploração cirúrgica

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os intratorácicos, mamários internos, escalênos e supraclaviculares.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor que envolve a pleura parietal homolateral, com ou sem envolvimento focal da pleura visceral

- T1a Tumor que envolve a pleura parietal homolateral (mediastinal, diafragmática). Não há envolvimento da pleura visceral
- T1b Tumor que envolve a pleura parietal homolateral (mediastinal, diafragmática), com envolvimento focal da pleura visceral
- T2 Tumor que envolve qualquer superfície pleural homolateral, com pelo menos uma das seguintes condições:
- tumor pleural visceral confluyente (incluindo a fissura)
 - invasão do músculo diafragmático
 - invasão do parênquima pulmonar
- T3* Tumor que envolve qualquer superfície pleural homolateral, com pelo menos uma das seguintes condições:
- invasão da fáscia endotorácica
 - invasão da gordura mediastinal
 - foco solitário de tumor invadindo partes moles da parede torácica
 - envolvimento do pericárdio, não transmural
- T4* Tumor que envolve qualquer superfície pleural homolateral, com pelo menos uma das seguintes condições:
- invasão multifocal ou difusa de partes moles da parede torácica
 - qualquer envolvimento de costela
 - invasão do peritônio, através do diafragma
 - invasão de qualquer órgão(s) mediastinal(ais)
 - extensão direta da pleura contralateral
 - invasão da medula espinhal
 - extensão à superfície interna do pericárdio

Nota: *T3 descreve um tumor localmente avançado, mas potencialmente ressecável

*T4 descreve um tumor localmente avançado, mas tecnicamente irresssecável

- derrame pericárdico com citologia positiva
- invasão do miocárdio
- invasão do plexo braquial

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em linfonodos broncopulmonares e/ou hilares homolaterais
- N2 Metástase em linfonodo(s) subcarinal(ais) e/ou mamário(s) interno(s) ou mediastinal(ais) homolateral(ais)
- N3 Metástase em linfonodo(s) mediastinal(ais), mamário(s) interno(s) ou hilar(es) contralateral(ais) e/ou supraclavicular(es) lateral(ais) ou escaleno(s) homo ou contralateral(ais)

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

Grupamento por Estádios

Estádio IA	T1a	N0	M0
Estádio IB	T1b	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0

Estádio III	T1, T2	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Estádio IV	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Mesotelioma Pleural	
T1	Pleura parietal homolateral
T1a	Sem envolvimento da pleura visceral
T1b	Pleura visceral
T2	Pulmão homolateral, diafragma, envolvimento confluyente da pleura visceral
T3	Fáscia endotorácica, gordura mediastinal, focal na parede torácica, pericárdio não-transmural
T4	Pleura contralateral, peritônio, costela, invasão extensa da parede torácica ou do mediastino, miocárdio, plexo braquial, espinha dorsal, pericárdio transmural, derrame pericárdico maligno
N1	Broncopulmonar, hilar, homolateral
N2	Subcarinal, mediastinal homolateral, mamário interno
N3	Mediastinal, mamário interno, hilar, contralateral; supra-clavicular, escalênico, homo/contralateral

TUMORES DOS OSSOS E DE PARTES MOLES

Notas Introdutórias

As seguintes localizações são incluídas:

- Ossos
- Partes moles

Cada localização é descrita sob os seguintes títulos:

- Regras para classificação, com os procedimentos para avaliar as categorias T, N e M. Métodos adicionais podem ser usados quando melhorarem a exatidão da avaliação antes do tratamento
- Localizações anatómicas, quando apropriado
- Definição dos linfonodos regionais
- TNM - Classificação clínica
- pTNM - Classificação patológica
- G - Graduação histopatológica
- Grupamento por estádios
- Resumo esquemático

G - Graduação Histopatológica

O estadiamento dos sarcomas ósseos e de partes moles tem por base uma classificação de referência com dois níveis ("baixo" vs. "alto grau"). Devido ao uso de diferentes sistemas de gradação, recomenda-se a conversão dos sistemas que utili-

zam três e quatro graus de referência para o sistema de dois graus. No sistema de três graus de referência, que é o mais comumente usado, o grau 1 é considerado "baixo grau" e os graus 2 e 3, "alto grau". No sistema de classificação de quatro graus, menos usado, os graus 1 e 2 são considerados "baixo grau" e os graus 3 e 4, "alto grau".

Metástase à Distância

As categorias M1 e pM1 podem ser adicionalmente especificadas com as seguintes notações:

Pulmonar	PUL (C34)
Medula óssea	MO [MAR](C42.1)
Óssea	OSS (C40, 41)
Pleural	PLE (C38.4)
Hepática	HEP (C22)
Peritoneal	PER (C48.1,2)
Cerebral	CER [BRA] (C71)
Supra-renal (Adrenal)	ADR (C74)
Linfonodal	LIN [LYM](C77)
Pele	CUT [SKI](C44)
Outras	OUT [OTH]

Classificação R

A ausência, ou presença, de tumor residual após o tratamento pode ser descrita pelo símbolo R. As definições da classificação R são:

- RX A presença de tumor residual não pode ser avaliada
- R0 Ausência de tumor residual
- R1 Tumor residual microscópico
- R2 Tumor residual macroscópico

Ossos **(CID-O C40, 41)**

Regras para Classificação

A classificação é aplicável a todos os tumores ósseos malignos primários, exceto linfomas, mieloma múltiplo, osteossarcoma de superfície/justacortical e condrossarcoma justacortical. Deve haver confirmação histológica da doença e divisão dos casos por tipo e grau histológico.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

<i>Categorias T</i>	Exame físico e diagnóstico por imagem
<i>Categorias N</i>	Exame físico e diagnóstico por imagem
<i>Categorias M</i>	Exame físico e diagnóstico por imagem

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são aqueles referentes à localização anatômica do tumor primário. O envolvimento de linfonodos regionais é raro e os casos nos quais a condição nodal não pode ser avaliada, clínica ou patologicamente, devem ser considerados N0, ao invés de NX ou pNX.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário

- T1 Tumor com 8 cm ou menos em sua maior dimensão
- T2 Tumor com mais de 8 cm em sua maior dimensão
- T3 Tumor descontínuo na localização óssea primária

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância
 - M1a Pulmão
 - M1b Outras localizações distantes

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

G - Graduação Histopatológica

Tabela de conversão dos sistemas de três e quatro graus para o sistema de dois graus (baixo grau vs. alto grau):

Sistema de dois graus do TNM	Sistema de três graus	Sistema de quarto graus
Baixo grau	Grau 1	Grau 1 Grau 2
Alto grau	Grau 2 Grau 3	Grau 3 Grau 4

Nota: O sarcoma de Ewing é classificado como alto grau.

Grupamento por Estádios

Estádio IA	T1	N0, NX	M0	Baixo grau
Estádio IB	T2	N0, NX	M0	Baixo grau
Estádio IIA	T1	N0, NX	M0	Alto grau
Estádio IIB	T2	N0, NX	M0	Alto grau
Estádio III	T3	N0, NX	M0	Qualquer grau
Estádio IVA	Qualquer T	N0, NX	M1a	Qualquer grau
Estádio IVB	Qualquer T	N1	Qualq. M	Qualquer grau
	Qualquer T	Qualquer N	M1b	Qualquer grau

Resumo Esquemático

Osso	
T1	≤ 8 cm
T2	> 8 cm
T3	Tumor descontínuo na localização primária
N1	Regional
M1a	Pulmão
M1b	Outras localizações
	Baixo grau
	Alto grau

Partes Moles **(CID-O C38.1,2, C47-49)**

Regras para Classificação

Deve haver confirmação histológica da doença e a divisão dos casos por tipo e grau histológico.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Localizações Anatômicas

1. Tecidos conjuntivo, subcutâneo e outras partes moles (C49), nervos periféricos (C47)
2. Retroperitônio (C48)
3. Mediastino anterior (C38.1); mediastino posterior (C38.2)
mediastino, sem outras especificações (SOE) (C38.3)

Tipos Histológicos de Tumor

Os seguintes tipos histológicos de tumores malignos são incluídos com as respectivas rubricas morfológicas da CID-O:

Sarcoma alveolar de partes moles	9581/3
Sarcoma epitelióide	8804/3

Condrossarcoma extra-esquelético	9220/3
Osteossarcoma extra-esquelético	9180/3
Sarcoma de Ewing extra-esquelético	9260/3
Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)	9473/3
Fibrossarcoma	8810/3
Leiomiossarcoma	8890/3
Lipossarcoma	8850/3
Histiocitoma fibroso maligno	8830/3
Hemangiopericitoma maligno	9150/3
Mesenquimoma maligno	8990/3
Tumor maligno da bainha de nervo periférico	9540/3
Rabdomiossarcoma	8900/3
Sarcoma sinovial	9040/3
Sarcoma SOE (sem outra especificação)	8800/3

Os seguintes tipos histológicos não são incluídos: sarcoma de Kaposi, dermatofibrossarcoma (protuberans), fibromatose (tumor desmóide) e sarcomas originados na duramater, cérebro, vísceras ocas ou órgãos parenquimatosos (com a excessão dos sarcomas de mama). O angiossarcoma, um sarcoma agressivo, é excluído porque sua história natural não é compatível com a classificação.

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são aqueles referentes à localização do tumor primário. O envolvimento de linfonodos regionais é raro e os casos nos quais a condição nodal não pode ser avaliada, clinica ou patologicamente, devem ser considerados N0 ao invés de NX ou pNX.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Não há evidência de tumor primário
- T1 Tumor com 5 cm ou menos em sua maior dimensão
- T1a Tumor superficial *
- T1b Tumor profundo*
- T2 Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão
- T2a Tumor superficial *
- T2b Tumor profundo*

Nota: * O tumor superficial é localizado exclusivamente acima da fáscia superficial, sem invasão desta; o tumor profundo é localizado ou exclusivamente sob a fáscia superficial ou superficialmente à fáscia, com invasão ou penetração total desta. Os sarcomas retroperitoneal, mediastinal e pélvico são classificados como tumores profundos.

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

G - Graduação Histopatológica

Tabela de conversão dos sistemas de graduação de três e quatro graus para o sistema de dois graus (baixo grau vs. alto grau):

Sistema de dois graus do TNM	Sistema de três graus	Sistema de quarto graus
Baixo grau	Grau 1	Grau 1 Grau 2
Alto grau	Grau 2 Grau 3	Grau 3 Grau 4

Nota: Tumor neuroectodérmico primitivo e sarcoma de Ewing extra-esquelético são classificados como de alto grau.

Grupamento por Estádios

Estádio IA	T1a	N0, NX	M0	Baixo grau
	T1b	N0, NX	M0	Baixo grau
Estádio IB	T2a	N0, NX	M0	Baixo grau
	T2b	N0, NX	M0	Baixo grau
Estádio IIA	T1a	N0, NX	M0	Alto grau
	T1b	N0, NX	M0	Alto grau
Estádio IIB	T2a	N0, NX	M0	Alto grau
Estádio III	T2b	N0, NX	M0	Alto grau
Estádio IV	Qualquer T	N1	M0	Qualquer grau
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer grau

Resumo Esquemático

Partes Moles	
T1	≤ 5 cm
T1a	Superficial
T1b	Profundo
T2	> 5cm
T2a	Superficial
T2b	Profundo
N1	Regional
	Baixo grau
	Alto grau

TUMORES DA PELE

Notas Introdutórias

A classificação é aplicável aos carcinomas da pele - excluindo a pálpebra (página 220), vulva (página 152) e pênis (página 187) - e aos melanomas da pele, incluindo a pálpebra.

Localizações Anatômicas

As seguintes localizações são identificadas pelas rubricas topográficas na CID-O:

- Pele do Lábio (excluindo o vermelhão) (C44.0)
- Pálpebra (C44.1)
- Ouvido externo (C44.2)
- Pele de outras partes e de partes não especificadas da face (C44.3)
- Pele do couro cabeludo e pescoço (C44.4)
- Pele do tronco, incluindo margem anal e pele peri-anal (C44.5)
- Pele do ombro e membros superiores (C44.6)
- Pele do quadril e membros inferiores (C44.7)
- Grandes lábios (C51.0)
- Pênis (C60.9)
- Escroto (C63.2)

Cada tipo de tumor é descrito sob os seguintes títulos:

- Regras para classificação, com os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M.
- Linfonodos regionais
- TNM - Classificação clínica
- pTNM - Classificação patológica
- G - Graduação histopatológica (para carcinomas)
- Grupamento por estádios
- Resumo esquemático

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são aqueles referentes à localização do tumor primário.

Tumores Unilaterais

- **Cabeça, pescoço:** Linfonodos pré-auriculares, submandibulares, cervicais e supraclaviculares, todos homolaterais
- **Tórax:** Linfonodos axilares, homolaterais
- **Membro Superior:** Linfonodos epitrocleares e axilares, homolaterais
- **Abdome, região lombar e nádegas:** Linfonodos inguinais, homolaterais
- **Membro Inferior:** Linfonodos poplíteos e inguinais, homolaterais
- **Margem anal e pele peri-anal:** Linfonodos inguinais, homolaterais

Tumores nas zonas limítrofes entre as localizações acima

Os linfonodos pertencentes às regiões em ambos os lados da zona limítrofe são considerados linfonodos regionais.

As seguintes faixas de 4 cm de largura são consideradas zonas limítrofe:

Entre	Ao longo
Direita/esquerda	Linha média
Cabeça e pescoço/tórax	Acrômio-clavicular-borda superior do omoplata
Tórax/membro superior	Ombro-axila-ombro
Tórax/abdome, região lombar e nádegas	<i>Anterior:</i> entre o umbigo e o arco costal <i>Posterior:</i> borda inferior das vértebras torácicas (eixo transversal médio)
Abdome, região lombar e nádega/membro inferior	Virilha-trocanter-sulco glúteo

Qualquer metástase em outro linfonodo, que não os anteriormente listados, é considerada M1.

Metástase à Distância

As categorias M1 e pM1 podem ser especificadas de acordo com as seguintes notações:

Pulmonar	PUL (C34)
Medula óssea	MO [MAR](C42.1)
Óssea	OSS (C40, 41)
Pleural	PLE (C38.4)
Hepática	HEP (C22)
Peritoneal	PER (C48.1,2)

Cerebral	CER [BRA] (C71)
Supra-renal (Adrenal)	ADR (C74)
Linfonodal	LIN [LYM](C77)
Pele	CUT [SKI](C44)
Outras	OUT [OTH]

Classificação R

A ausência ou presença de tumor residual após tratamento pode ser descrita pelo símbolo R. As definições da classificação R são:

RX	A presença de tumor residual não pode ser avaliada
R0	Ausência de tumor residual
R1	Tumor residual microscópico
R2	Tumor residual macroscópico

Carcinoma da Pele (excluindo pálpebra, vulva e pênis) (CID-O C44.0, 2-9, C63.2)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença e a divisão dos casos por tipo histológico.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são aqueles referentes à localização primária do tumor. Veja página 126.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0 Não há evidência de tumor primário

Tis Carcinoma *in situ*

T1 Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão

T2 Tumor com mais de 2 cm, até 5 cm em sua maior dimensão

- T3 Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão
- T4 Tumor que invade estruturas extradérmicas profundas, p. ex., cartilagem, músculo esquelético ou osso

Nota: No caso de tumores múltiplos sincrônicos, o tumor com a maior categoria T é classificado e o número de tumores é indicado entre parênteses; p. ex.: T2(5).

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- pN0** O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

GX	O grau de diferenciação não pode ser avaliado
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pouco diferenciado
G4	Indiferenciado

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2, T3	N0	M0
Estádio III	T4	N0	M0
	Qualquer T	N1	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Carcinoma da Pele	
T1	≤ 2 cm
T2	> 2 cm até 5 cm
T3	> 5 cm
T4	Estruturas extradérmicas profundas (cartilagem, músculo esquelético, osso)
N1	Regional

Melanoma Maligno da Pele (CID-O C44, C51.0, C60.9, C63.2)

Regras para Classificação

Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias N e M são os seguintes:

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os referentes à localização primária do tumor. Veja página 126.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

A extensão do tumor é classificada após a exérese, veja pT, página 133.

N - Linfonodos Regionais

NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em um linfonodo regional
N1a	somente metástase microscópica (cl clinicamente oculta)
N1b	metástase macroscópica (cl clinicamente aparente)

- N2 Metástase em dois ou três linfonodos regionais ou metástase regional intra-linfática
- N2a somente metástase nodal microscópica
 - N2b metástase nodal macroscópica
 - N2c metástase em trânsito ou metástase satélite sem metástase nodal regional
- N3 Metástase em quatro ou mais linfonodos regionais, ou linfonodos regionais metastáticos confluentes, ou metástase satélite ou em trânsito *com* metástase em linfonodo(s) regional(ais)

Nota: Metástase satélite são ninhos ou nódulos tumorais (macro ou microscópicas) distando até 2 cm do tumor primário. A metástase em trânsito acomete a pele ou o tecido subcutâneo com distância maior que 2 cm do tumor primário, mas sem ultrapassar os linfonodos regionais.

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância
- M1a Pele, tecido subcutâneo ou linfonodo(s), além dos linfonodos regionais
 - M1b Pulmão
 - M1c Outras localizações ou qualquer localização com desidrogenase láctea (LDH) sérica elevada

pTNM - Classificação Patológica

pT - Tumor Primário

- pTX O tumor primário não pode ser avaliado*

Nota: *pTX inclui biopsia tipo shave (camada superficial) e melanoma em regressão

pT0	Não há evidência de tumor primário
pTis	Melanoma <i>in situ</i> (nível I de Clark) (hiperplasia melanocítica atípica, displasia melanocítica severa, lesão maligna não invasiva)
pT1	Tumor com 1 mm ou menos de espessura
pT1a	nível II ou III de Clark, sem ulceração
pT1b	nível IV ou V de Clark, ou com ulceração
pT2	Tumor com mais de 1 mm até 2 mm de espessura
pT2a	sem ulceração
pT2b	com ulceração
pT3	Tumor com mais de 2 mm até 4 mm de espessura
pT3a	sem ulceração
pT3b	com ulceração
pT4	Tumor com mais de 4 mm de espessura
pT4a	sem ulceração
pT4b	com ulceração

pN - Linfonodos Regionais

As categoria pN correspondem às categorias N.

pN0 O exame histopatológico de um espécime de linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0. A classificação com base unicamente na biopsia de linfonodo sentinela sem subsequente dissecação de linfonodos axilares é designada (sn) para linfonodo sentinela, p. ex., pN1(sn). (Veja página 11, na Introdução).

pM - Metástase à Distância

As categorias pM correspondem às categorias M.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	pTis	N0	M0
Estádio I	pT1	N0	M0
Estádio IA	pT1a	N0	M0
Estádio IB	pT1b	N0	M0
	PT2a	N0	M0
Estádio IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Estádio IIB	pT3b	N0	M0
	PT4a	N0	M0
Estádio IIC	pT4b	N0	M0
Estádio III	Qualquer pT	N1, N2, N3	M0
Estádio IIIA	pT1a-4a	N1a, 2a	M0
Estádio IIIB	pT1a-4a	N1b, 2b, 2c	M0
	PT1b-4b	N1a, 2a, 2c	M0
Estádio IIIC	pT1b-4b	N1b, 2b	M0
	Qualquer pT	N3	M0
Estádio IV	Qualquer pT	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Melanoma Maligno da Pele	
pT1a	≤1 mm, nível II ou III, sem ulceração
pT1b	≤ 1 mm, nível IV ou V, ou ulceração
pT2a	> 1 - 2 mm, sem ulceração
pT2b	> 1 - 2 mm, com ulceração
pT3a	> 2 – 4 mm, sem ulceração
pT3b	> 2 – 4 mm, com ulceração
pT4a	> 4 mm, sem ulceração
pT4b	> 4 mm, com ulceração
N1	1 nódulo
N1a	microscópica
N1b	macroscópica
N2	2 – 3 nódulos, ou metástase satélite/ em trânsito, sem nódulos
N2a	2 –3 nódulos microscópicas
N2b	2 –3 nódulos macroscópicas
N2c	metástase satélite/em trânsito sem nódulos
N3	≥ 4 nódulos; confluentes; metástase satélite/em trânsito com nódulos

TUMORES DE MAMA (CID-O C50)

Notas Introdutórias

Cada localização anatômica é descrita sob os seguintes títulos:

- Regras para classificação com os procedimentos para avaliar as categorias T, N e M. Métodos adicionais podem ser usados quando melhorarem a exatidão da avaliação antes do tratamento.
- Sub-localizações anatômicas
- Definição dos linfonodos regionais
- TNM - Classificação Clínica
- pTNM - Classificação Patológica
- G - Graduação Histopatológica
- Classificação R
- Grupamento por estádios
- Resumo esquemático

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas, tanto para mama feminina quanto masculina. Deve haver confirmação histológica da doença. A sub-localização anatômica de origem deve ser registrada, mas não é considerada na classificação.

No caso de tumores primários múltiplos sincrônicos em uma mama, o tumor com a maior categoria T deve ser usado para a

classificação. Os cânceres de mama, bilaterais e simultâneos, devem ser classificados independentemente para permitir a divisão dos casos por tipo histológico.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico e diagnóstico por imagem, p. ex., mamografia

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Sub-localizações Anatômicas

1. Mamilo (C50.0)
2. Porção central (C50.1)
3. Quadrante superior interno (C50.2)
4. Quadrante inferior interno (C50.3)
5. Quadrante superior externo (C50.4)
6. Quadrante inferior externo (C50.5)
7. Prolongamento axilar (C50.6)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são:

1. *Axilares* (homolaterais): linfonodos interpeitorais (Rotter) e os linfonodos ao longo da veia axilar e suas tributárias, que podem ser divididos nos seguintes níveis:
 - i) *Nível I* (axilar inferior): linfonodos situados lateralmente à borda lateral do músculo pequeno peitoral

- ii) *Nível II* (axilar médio): linfonodos situados entre as bordas medial e lateral do músculo pequeno peitoral e os linfonodos interpeitorais (Rotter)
- iii) *Nível III* (axilar apical): linfonodos apicais e aqueles situados medialmente à margem medial do músculo pequeno peitoral, excluindo aqueles designados como subclaviculares ou infraclaviculares

Nota: Os linfonodos intramamários são classificados como linfonodos axilares nível I.

- 2. *Infraclaviculares* (subclaviculares) (homolaterais)
- 3. *Mamários internos* (homolaterais): linfonodos localizados nos espaços intercostais, ao longo da borda do esterno, na fáscia endotorácica
- 4. *Supraclaviculares* (homolaterais)

Qualquer outra metástase em linfonodo é classificada como metástase à distância (M1), incluindo os linfonodos cervicais ou mamários internos contralaterais.

TNM - Classificação Clínica

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> :
	Tis (CDIS) Carcinoma ductal <i>in situ</i>
	Tis (CLIS) Carcinoma lobular <i>in situ</i>
	Tis (Paget) Doença de Paget do mamilo sem tumor na mama

Nota: A doença de Paget associada com tumor é classificada de acordo com o tamanho do tumor.

- T1** Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão.
T1mic Microinvasão de 0,1 cm ou menos em sua maior dimensão

Notas: Microinvasão é a extensão de células neoplásicas além da membrana basal, alcançando os tecidos adjacentes, sem focos tumorais maiores do que 0,1 cm em sua maior dimensão. Quando há focos múltiplos de microinvasão, somente o tamanho do maior foco é utilizado para classificar a microinvasão. (Não usar a soma dos focos individuais) A presença de múltiplos focos de microinvasão deve ser anotada como se faz com os carcinomas invasores extensos múltiplos.

- T1a** Com mais de 0,1 cm, até 0,5 cm em sua maior dimensão
T1b Com mais de 0,5 cm, até 1 cm em sua maior dimensão
T1c Com mais de 1 cm, porém não mais de 2 cm em sua maior dimensão
T2 Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão
T3 Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão
T4 Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele, somente como descritos em T4a a T4d

Nota: A parede torácica inclui costelas, músculos intercostais, músculo serrátil anterior, mas não inclui o músculo peitoral.

- T4a** Extensão à parede torácica
T4b Edema (inclusive "pele de laranja" 'peau d'orange'), ou ulceração da pele da mama, ou nódulos cutâneos satélites confinados à mesma mama
T4c Ambos (T4a e T4b), acima

T4d Carcinoma inflamatório

Nota: O carcinoma inflamatório da mama é caracterizado por um endurecimento difuso e intenso da pele da mama com bordas erisipelóides, geralmente sem massa tumoral subjacente. Se a biópsia de pele for negativa e não existir tumor primário localizado mensurável, o carcinoma inflamatório clínico (T4d) é classificado patologicamente como pTX. A retração da pele, do mamilo ou outras alterações cutâneas, exceto aquelas incluídas em T4b e T4d, podem ocorrer em T1, T2 ou T3, sem alterar a classificação.

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (p. ex., por terem sido previamente removidos)
- N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1 Metástase em linfonodo(s) axilar(es), homolateral(ais), móvel(eis)
- N2 Metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) ou metástase clinicamente aparente* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es)
 - N2a Metástase em linfonodo(s) axilar(es) fixos uns aos outros ou a outras estruturas
 - N2b Metástase clinicamente aparente* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es)
- N3 Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es); ou clinicamente aparente* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de evidência clínica de metástase em

Nota: *cl clinicamente aparente = detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia)

linfonodo(s) axilar(es); ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es) ou mamário(s) interno(s)

N3a Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es)

N3b Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) e axilares

N3c Metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es)

M - Metástase à Distância

MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 Ausência de metástase à distância

M1 Metástase à distância

A categoria M1 pode ser adicionalmente especificada de acordo com as seguintes notações:

Pulmonar	PUL (C34)
Medula óssea	MO [MAR](C42.1)
Óssea	OSS (C40, 41)
Pleural	PLE (C38.4)
Hepática	HEP (C22)
Peritoneal	PER (C48.1,2)
Cerebral	CER [BRA] (C71)
Supra-renal (Adrenal)	ADR (C74)
Linfonodal	LIN [LYM](C77)
Pele	CUT [SKI](C44)
Outras	OUT [OTH]

pTNM - Classificação Patológica

pT - Tumor Primário

A classificação histopatológica requer o exame do carcinoma primário sem tumor macroscópico nas margens de ressecção. Um caso pode ser classificado como pT se houver somente tumor microscópico em uma margem.

As categorias pT correspondem às categorias T.

Nota: Ao se classificar a categoria pT, o tamanho do tumor é a medida do componente invasivo. Se há um grande componente in situ (p. ex., 4 cm) e um pequeno componente invasor (p. ex., 0,5 cm), o tumor é codificado como pT1a.

pN - Linfonodos Regionais

A classificação histopatológica requer a ressecção e o exame, pelo menos, dos linfonodos axilares inferiores (nível I) (página 138). Tal ressecção incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

O exame de um ou mais linfonodos sentinelas pode ser usado para a classificação patológica. Se a classificação é baseada somente em biopsia do linfonodo sentinela sem dissecação subsequente dos linfonodos axilares, deve ser designado como (sn) para linfonodo sentinela, p. ex., pN1(sn). (Veja página 11 da Introdução).

pNX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (não removidos para estudo ou previamente removidos)

pN0 Ausência de metástase em linfonodos regionais*

Nota: *Casos somente com células tumorais isoladas (CTI [ITC]) nos linfonodos regionais são classificados como pN0. As CTI [ITC] são células tumorais únicas ou em pequenos agrupamentos celulares, não maiores que 0,2 mm em sua maior dimensão, que são geralmente detectadas por imuno-histoquímica ou métodos moleculares, mas que poderiam ter sido verificados pela coloração de rotina (H&E). As CTI [ITC], tipicamente, não mostram evidência de atividade metastática, p. ex., proliferação ou reação estromal. (Veja página 11 da Introdução).

- pN1mi Micrometástase (maior que 0,2 mm, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão)
- pN1 Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), e/ou linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is) com metástase microscópica detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente*
- pN1a Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es) incluindo pelo menos um maior que 2 mm em sua maior dimensão
- pN1b Metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente*
- pN1c Metástase em 1-3 linfonodos axilares e metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente*
- pN2 Metástase em 4-9 linfonodos axilares homolaterais, ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), clinicamente aparente*, na ausência de metástase em linfonodos axilares

Notas: * não clinicamente aparente = não detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia).

❖ clinicamente aparente = detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia) ou macroscopicamente visível patologicamente.

- pN2a Metástase em 4-9 linfonodos axilares incluindo, pelo menos, um maior que 2 mm
- pN2b Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), clinicamente aparente, na ausência de metástase em linfonodos axilares

- pN3 Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares homolaterais; ou em linfonodos infra-claviculares homolaterais; ou metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de um ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares clinicamente negativos, metástase microscópica em linfonodos mamários internos; ou em linfonodos supraclaviculares homolaterais
- pN3a Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos um maior que 2 mm) ou metástase em linfonodos infraclaviculares
- pN3b Metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), na presença de linfonodos axilares positivos; ou metástase em mais de 3 linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com metástase microscópica detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente
- pN3c Metástase em linfonodos supraclaviculares

pM - Metástase à distância

As categorias pM correspondem às categorias M.

G - Graduação Histopatológica

Para a graduação histopatológica dos carcinomas invasivos, consulte a publicação:

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19-403-410.

Classificação R

A ausência ou presença de tumor residual após o tratamento pode ser descrita pelo símbolo R. As definições da classificação R são:

RX	A presença de tumor residual não pode ser avaliada
R0	Ausência de tumor residual
R1	Tumor residual microscópico
R2	Tumor residual macroscópico

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1*	N0	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Nota: * T1 inclui o T1mic.

Resumo Esquemático

Mama			
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	≤ 2 cm		
T1mic	$\leq 0,1$ cm		
T1a	$> 0,1$ cm até $0,5$ cm		
T1b	$> 0,5$ cm até 1 cm		
T1c	> 1 cm até 2 cm		
T2	> 2 cm até 5 cm		
T3	> 5 cm		
T4	Parede torácica/pele		
T4a	Parede torácica		
T4b	Edema/ulceração cutânea, nódulos cutâneos satélites		
T4c	Ambos T4a e T4b		
T4d	Carcinoma inflamatório		
N1	Linfonodos axilares móveis	<p>pN1mi</p> <p>pN1a</p> <p>pN1b</p> <p>pN1c</p>	<p>Micrometástase, $> 0,2$ mm</p> <p>≤ 2mm</p> <p>1-3 linfonodos axilares</p> <p>Linfonodos mamários</p> <p>Internos com metástase</p> <p>Microscópica por biopsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente</p> <p>1-3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por biopsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente</p>

Mama (continuação)			
N2a	Linfonodos axilares fixos	pN2a	4-9 linfonodos axilares
N2b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes	pN2b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, sem linfonodos axilares
N3a	Linfonodos infra-claviculares	pN3a	≥ 10 linfonodos axilares ou infra-claviculares
N3b	Linfonodos mamários internos e axilares	pN3b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, com linfonodo(s) axilar(es) ou > 3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por biopsia de linfonodos sentinela, mas não clinicamente aparente
N3c	Linfonodos supra-claviculares	pN3c	Linfonodos supra-claviculares

TUMORES GINECOLÓGICOS

Notas Introdutórias

As seguintes localizações anatômicas são incluídas:

- Vulva
- Vagina
- Colo do Útero
- Corpo do Útero
- Ovário
- Trompa de Falópio
- Tumores Trofoblásticos Gestacionais

O colo e o corpo do útero estavam entre os primeiros locais classificados pelo Sistema TNM. Os estádios da "Liga das Nações" para o carcinoma do colo do útero têm sido usados com pequenas modificações por mais de 50 anos e, por isso são aceitos pela Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), as categorias TNM têm sido definidas para corresponder aos estádios da FIGO. Algumas modificações foram feitas em colaboração com a FIGO, e as classificações agora publicadas têm a aprovação da FIGO, UICC e Comitês Nacionais do TNM, incluindo o AJCC.

Cada localização anatômica é descrita sob os seguintes títulos:

- Regras para classificação com os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M Métodos adicionais

podem ser usados, quando melhoram a exatidão das avaliações antes do tratamento

- Sub-localizações anatômicas, quando apropriado
- Definição dos linfonodos regionais
- TNM - Classificação clínica
- pTNM - Classificação patológica
- Grupamento por estádios
- Resumo esquemático

Metástase à Distância

As categorias M1 e pM1 podem ser adicionalmente especificadas de acordo com as seguintes notações:

Pulmonar	PUL (C34)
Medula óssea	MO [MAR](C42.1)
Óssea	OSS (C40, 41)
Pleural	PLE (C38.4)
Hepática	HEP (C22)
Peritoneal	PER (C48.1,2)
Cerebral	CER [BRA] (C71)
Supra-renal (Adrenal)	ADR (C74)
Linfonodal	LIN [LYM](C77)
Pele	CUT [SKI](C44)
Outras	OUT [OTH]

Graduação Histopatológica

As definições das categorias G aplicam-se a todos os tumores classificados exceto aos tumores trofoblásticos gestacionais. São elas:

G - Graduação Histopatológica

GX	O grau de diferenciação não pode ser avaliado
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pouco diferenciado ou indiferenciado

Classificação R

A ausência ou presença de tumor residual após o tratamento pode ser descrita pelo símbolo R. As definições da classificação R são:

RX	A presença de tumor residual não pode ser avaliada
R0	Ausência de tumor residual
R1	Tumor residual microscópico
R2	Tumor residual macroscópico

Vulva (CID-O C51)

As definições das categorias T, N e M correspondem aos estádios da FIGO. Ambos os sistemas são incluídos para comparação.

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas primários da vulva. Deve haver confirmação histológica da doença.

Um carcinoma da vulva que se estendeu à vagina é classificado como carcinoma da vulva.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico, endoscopia e diagnóstico por imagem

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Os estádios da FIGO tem por base o estadiamento cirúrgico. (Os estádios do TNM tem por base a classificação clínica e/ou patológica).

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os femurais e os inguinais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Não há evidência de tumor primário
- Tis Carcinoma *in situ* (carcinoma pré-invasivo)
-
- T1 Tumor confinado à vulva, ou à vulva e períneo, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
- T1a Tumor confinado à vulva, ou à vulva e períneo, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão e com invasão estromal de até 1 mm*
- T1b Tumor confinado à vulva, ou à vulva e períneo, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão e com invasão estromal maior que 1 mm*
- T2 Tumor confinado à vulva, ou à vulva e períneo, com mais de 2 cm em sua maior dimensão
- T3 Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: uretra inferior, vagina, ânus
- T4 Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: mucosa vesical, mucosa retal, uretra superior; ou tumor fixo ao osso púbico

Nota: * A profundidade da invasão é definida como a medida do tumor, desde a junção epitélio-estroma da papila dérmica adjacente mais superficial até o ponto mais profundo da invasão.

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

- N0 Ausência de metástase em linfonodo regional
- N1 Metástase em linfonodo regional unilateral
- N2 Metástase em linfonodo regional bilateral

M - Metástase à Distância

- MX** A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0** Ausência de metástase à distância
- M1** Metástase à distância (incluindo metástase em linfonodo pélvico)

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- pN0** O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia inguinal incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Ver definições na página 150.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IA	T1a	N0	M0
Estádio IB	T1b	N0	M0

Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Qualquer N	M0
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

TNM	Vulva	FIGO
T1	Confinado à vulva/períneo ≤ 2 cm	I
T1a	Invasão estromal ≤ 1 mm	IA
T1b	Invasão estromal > 1 mm	IB
T2	Confinado à vulva/períneo > 2 cm	II
T3	Uretra inferior/vagina/ânus	III
T4	Mucosa vesical/mucosa retal/uretra superior/osso	IVA
N1	Unilateral	III
N2	Bilateral	IVA
M1	Metástase à distância	IVB

Vagina (CID-O C52)

As definições das categorias T e M correspondem aos estádios da FIGO. Ambos os sistemas estão incluídos para comparação.

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas primários. Tumores encontrados na vagina como crescimentos secundários de tumores de outra localização genital ou extragenital são excluídos. Um tumor que se estendeu à porção vaginal e atinge o orifício externo do colo do útero, é classificado como carcinoma do colo do útero. Um tumor comprometendo a vulva é classificado como carcinoma da vulva. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico, endoscopia e diagnóstico por imagem

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Os estádios da FIGO tem por base o estadiamento cirúrgicos. (Os estádios do TNM tem por base a classificação clínica e/ou patológica.)

Linfonodos Regionais

Dois terços superiores da vagina: linfonodos pélvicos, incluindo obturadores, ilíacos internos (hipogástricos), ilíacos externos e pélvicos, SOE.

Terço inferior da vagina: linfonodos inguinais e femurais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

Categorias TNM	Estádios da FIGO	
TX		O tumor primário não pode ser avaliado
T0 Tis	0	Não há evidência de tumor primário Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma pré-invasivo)
T1	I	Tumor confinado à vagina
T2	II	Tumor que invade os tecidos paravaginais, mas não se estende à parede pélvica
T3	III	Tumor que se estende à parede pélvica
T4	IVA	Tumor que invade a <i>mucosa</i> vesical ou retal, e/ou que se estende além da pélvis verdadeira Nota: A presença de edema bolhoso não é evidência suficiente para classificar um tumor como T4.
M1	IVB	Metástase à distância

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodo regional
- N1 Metástase em linfonodo regional

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia inguinal incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos; o espécime de uma linfadenectomia pélvica incluirá geralmente 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 151.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio IVA	T4	Qualquer N	M0
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

TNM	Vagina	FIGO
T1	Parede vaginal	I
T2	Tecido paravaginal	II
T3	Extensão à parede pélvica	III
T4	Mucosa da bexiga/reto, além da pélvis	IVA
N1	Regional	-
M1	Metástase à distância	IVB

Colo do Útero (CID-O C53)

As definições das categorias T e M correspondem aos estádios da FIGO. Ambos os sistemas estão incluídos para comparação.

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico, cistoscopia* e diagnóstico por imagem, incluindo a urografia

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem, incluindo a urografia

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Nota: * A cistoscopia não é exigida para Tis.

Os estádios da FIGO tem por base o estadiamento clínico. Este inclui o exame histológico de um cone ou amputação do colo do útero. (Os estádios do TNM tem por base a classificação clínica e/ou patológica.)

Sub-localizações Anatômicas

1. Endocérvis (C53.0)
2. Exocérvis (C53.1)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os paracervicais, parametriaes, hipogástricos (ilíacos internos, obturadores), ilíacos comuns e externos, pré-sacrais e sacrais laterais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

Categorias TNM	Estádios da FIGO	
TX		O tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
Tis	0	Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma pré-invasivo)
T1	I	Carcinoma do cérvix confinado ao útero (extensão ao corpo deve ser desprezada)
T1a	IA	Carcinoma invasivo, diagnosticado somente pela microscopia. Todas as lesões visíveis macroscopicamente – mesmo com invasão superficial – são T1b/Estádio IB
T1a1	IA1	Invasão estromal de até 3 mm e com 7 mm ou menos de extensão horizontal
T1a2	IA2	Invasão estromal com mais de 3 mm até 5 mm em profundidade com uma extensão horizontal de 7mm ou menos
		Nota: A profundidade da invasão não deve ser maior do que 5 mm, medida a partir da base do epitélio, superficial ou glandular, do qual se origina. A profundidade da invasão é definida como a medida do tumor, desde a junção epitelial-estromal da papila dérmica adjacente mais superficial até o ponto mais profundo da invasão. O envolvimento do espaço vascular, venoso ou linfático, não altera a classificação.

Categorias TNM	Estádios da FIGO	
T1b	IB	Lesão clinicamente visível, limitada ao colo, ou lesão microscópica maior que T1a2/IA2
T1b1	IB1	Lesão clinicamente visível com 4cm ou menos em sua maior dimensão
T1b2	IB2	Lesão clinicamente visível com mais de 4 cm em sua maior dimensão
T2	II	Tumor que invade além do útero, mas não atinge a parede pélvica ou o terço inferior da vagina
T2a	IIA	Sem invasão de paramétrio
T2b	IIB	Com invasão de paramétrio
T3	III	Tumor que se estende à parede pélvica, compromete o terço inferior da vagina, ou causa hidronefrose ou exclusão renal
T3a	IIIA	Tumor que compromete o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica
T3b	IIIB	Tumor que se estende à parede pélvica, ou causa hidronefrose ou exclusão renal
T4	IVA	Tumor que invade a <i>mucosa</i> vesical ou retal, ou que se estende além da pélvis verdadeira Nota: A presença de edema bolhoso não é suficiente para classificar o tumor como T4. A lesão deve ser confirmada por biopsia
M1	IVB	Metástase à distância

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodo regional
- N1 Metástase em linfonodo regional

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- pN0** O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia pélvica incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 151 .

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1a	N0	M0
Estádio IA1	T1a1	N0	M0
Estádio IA2	T1a2	N0	M0
Estádio IB	T1b	N0	M0
Estádio IB1	T1b1	N0	M0
Estádio IB2	T1b2	N0	M0
Estádio IIA	T2a	N0	M0
Estádio IIB	T2b	N0	M0
Estádio IIIA	T3a	N0	M0
Estádio IIIB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b	Qualquer N	M0
Estádio IVA	T4	Qualquer N	M0
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

TNM	Colo uterino	FIGO
Tis	<i>In situ</i>	0
T1	Confinado ao útero	I
T1a	Diagnosticado somente pela microscopia	IA
T1a1	Profundidade ≤ 3 mm, extensão horizontal ≤ 7 mm	IA1
T1a2	Profundidade $>3-5$ mm, extensão horizontal ≤ 7 mm	IA2
T1b	Clinicamente visível ou lesão microscópica maior que T1a2	IB
T1b1	≤ 4 cm	IB1
T1b2	> 4 cm	IB2
T2	Além do útero, mas não parede pélvica ou terço inferior da vagina	II
T2a	Sem invasão do paramétrio	IIA
T2b	Com invasão do paramétrio	IIB
T3	Terço inferior da vagina/parede pélvica/hidronefrose	III
T3a	Terço inferior da vagina	IIIA
T3b	Parede pélvica/hidronefrose	IIIB
T4	Mucosa da bexiga/reto; além da pélvis verdadeira	IVA
N1	Regional	—
M1	Metástase à distância	IVB

Corpo do Útero (CID-O C54)

As definições das categorias T, N e M correspondem aos estádios da FIGO. Ambos os sistemas estão incluídos para comparação.

Regras para Classificação

A classificação é aplicável para carcinomas e tumores mesodérmicos mistos malignos. Deve haver verificação histológica com subdivisão por tipo e grau histológico e graduação dos carcinomas. O diagnóstico deve ser baseado no exame do material obtido por biópsia endometrial.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico e diagnóstico por imagem, incluindo urografia e cistoscopia

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem, incluindo a urografia

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Os estádios da FIGO tem por base o estadiamento cirúrgico. (Os estádios TNM têm por base a classificação clínica e/ou patológica).

Sub-localizações anatómicas

1. Istmo do útero (C54.0)
2. Fundo do útero (C54.3)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os pélvicos (hipogástricos [obturadores e ilíacos internos], ilíacos comuns e externos, parametriaes e sacrais) e os para-aórticos.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

Categorias TNM	Estádios da FIGO	
TX		O tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
Tis	0	Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma pré-invasivo)
T1	I	Tumor confinado ao corpo uterino
T1a	IA	Tumor confinado ao endométrio
T1b	IB	Tumor que invade menos que a metade do miométrio
T1c	IC	Tumor que invade a metade ou mais do miométrio
T2	II	Tumor que invade o colo uterino, mas não se estende além do útero
T2a	IIA	Somente envolvimento endocervical glandular
T2b	IIB	Invasão cervical estromal
T3 e/ou N1	III	Disseminação local e/ou regional, como especificado em T3a, T3b e N1, e IIIA, IIIB e IIIC da FIGO, abaixo:
T3a	IIIA	Tumor que compromete a serosa e/ou os anexos (extensão direta ou metástase) e/ou presença de células malignas em líquido ascítico ou lavados peritoneais

Categorias TNM	Estádios da FIGO	
T3b	IIIB	Comprometimento vaginal (extensão direta ou metástase)
N1	IIIC	Metástase em linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
T4	IVA	Tumor que invade a <i>mucosa</i> vesical e/ou intestinal Nota: A presença de edema bolhoso não é evidência suficiente para classificar o tumor como T4. A lesão deve ser confirmada por biópsia.
M1	IVB	Metástase à distância (<i>excluindo</i> metástase para a vagina, serosa pélvica ou anexos) Nota: A FIGO (2001) recomenda que pacientes em estágio I que tenham recebido radioterapia primária sejam classificadas clinicamente como se segue: Estádio I: Tumor confinado ao corpo do útero Estádio IA: Cavidade uterina com 8 cm ou menos de comprimento Estádio IB: Cavidade uterina com mais de 8 cm de comprimento

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
 N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
 N1 Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
 M0 Ausência de metástase à distância
 M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia pélvica incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Para a graduação histopatológica, consulte a seguinte publicação:

Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz APM, Ngan HYS, Sideri M, Pescorelli S. FIGO Annual Report on the results of treatment in gynaecological cancer. Vol. 24. Carcinoma of the corpus uteri. J Epidemiol Biostat 2001; 6:45-86.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1a	N0	M0
Estádio IB	T1b	N0	M0
Estádio IC	T1c	N0	M0
Estádio IIA	T2a	N0	M0
Estádio IIB	T2b	N0	M0
Estádio IIIA	T3a	N0	M0
Estádio IIIB	T3b	N0	M0
Estádio IIIC	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio IVA	T4	Qualquer N	M0
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

TNM	Corpo Uterino	FIGO
Tis	<i>In situ</i>	0
T1	Confinado ao corpo	I
T1a	Tumor limitado ao endométrio	IA
T1b	Invade menos que a metade do miométrio	IB
T1c	Invade a metade ou mais do miométrio	IC
T2	Extensão ao colo uterino	II
T2a	Somente endocérnix glandular	IIA
T2b	Extroma cervical	IIB
T3 e/ou N1	Local ou regional, como especificado abaixo	III
T3a	Serosa/anexos/citologia peritoneal positiva	IIIA
T3b	Comprometimento vaginal	IIIB
N1	Metástase em linfonodo regional	IIIC
T4	Mucosa vesical/intestinal	IVA
M1	Metástase à distância	IVB

Ovário (CID-O C56)

As definições das categorias T, N e M correspondem aos estádios da FIGO. Ambos os sistemas estão incluídos para comparação.

Regras para Classificação

A classificação é aplicável para os tumores estroma-epiteliais superficiais malignos, incluindo aqueles de malignidade limítrofe ou de baixo potencial de malignidade (classificação histológica da OMS, 2ª edição, Scully, 1999) correspondendo aos "tumores epiteliais comuns" da terminologia recente. Os cânceres não-epiteliais também podem ser classificados utilizando este esquema. Deve haver confirmação histológica da doença e divisão dos casos por tipo histológico.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

- Categorias T* Exame físico, diagnóstico por imagem, laparoscopia e/ou exploração cirúrgica
- Categorias N* Exame físico, diagnóstico por imagem, laparoscopia e/ou exploração cirúrgica
- Categorias M* Exame físico, diagnóstico por imagem, laparoscopia e/ou exploração cirúrgica

Os estádios da FIGO têm por base os estadiamentos cirúrgicos. (Os estádios do TNM têm por base a classificação clínica e/ou patológica).

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os hipogástricos (obturadores), ilíacos comuns, ilíacos externos, sacrais laterais, para-aórticos e inguinais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

Categorias TNM	Estádios da FIGO	
TX		O tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
T1	I	Tumor limitado aos ovários
T1a	IA	Tumor limitado a um ovário; cápsula intacta, sem tumor na superfície ovariana; sem células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
T1b	IB	Tumor limitado a ambos os ovários; cápsulas intactas, sem tumor nas superfícies ovarianas; sem células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
T1c	IC	Tumor limitado a um ou ambos os ovários, com qualquer um dos seguintes achados: cápsula rompida, tumor na superfície ovariana, células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais

Categorias TNM	Estádios da FIGO	
T2	II	Tumor que envolve um ou ambos os ovários, com extensão pélvica
T2a	IIA	Extensão e/ou implantes no útero e/ou trompa(s); sem células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
T2b	IIB	Extensão para outros tecidos pélvicos; sem células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
T2c	IIC	Extensão pélvica (2a ou 2b), com células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
T3 e/ou N1	III	Tumor que envolve um ou ambos os ovários com metástase peritoneal fora da pélvis, confirmada microscopicamente, e/ou metástase em linfonodo regional
T3a	IIIA	Metástase peritoneal microscópica, além da pélvis
T3b	IIIB	Metástase peritoneal macroscópica, além da pélvis, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
T3c e/ou N1	IIIC	Metástase peritoneal, além da pélvis, com mais de 2 cm em sua maior dimensão, e/ou metástase em linfonodo regional
M1	IV	Metástase à distância (exclui metástase peritoneal)
<p>Nota: Metástase na cápsula hepática corresponde a T3/estádio III; metástase no parênquima hepático, M1/estádio IV. Um derrame pleural deve ter citologia positiva para corresponder a M1/estádio IV.</p>		

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
 N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
 N1 Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
 M0 Ausência de metástase à distância
 M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- pN0** O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia pélvica incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Veja definição na página 151.

Grupamento por Estádios

Estádio IA	T1a	N0	M0
Estádio IB	T1b	N0	M0
Estádio IC	T1c	N0	M0

Estádio IIA	T2a	N0	M0
Estádio IIB	T2b	N0	M0
Estádio IIC	T2c	N0	M0
Estádio IIIA	T3a	N0	M0
Estádio IIIB	T3b	N0	M0
Estádio IIIC	T3c	N0	M0
	Qualquer T	N1	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

TNM	Ovário	FIGO
T1	Limitado aos ovários	I
T1a	Um ovário, cápsula intacta	IA
T1b	Ambos os ovários, cápsulas intactas	IB
T1c	Cápsula rompida, tumor na superfície, células malignas em ascite ou em lavados peritoneais	IC
T2	Extensão pélvica	II
T2a	Útero, trompa(s)	IIA
T2b	Outros tecidos pélvicos	IIB
T2c	Células malignas em ascite ou em lavados peritoneais	IIC
T3 e/ou N1	Metástase peritoneal além da pélvis e/ou metástase em linfonodo regional	III
T3a	Metástase peritoneal microscópica	IIIA
T3b	Metástase peritoneal macroscópica ≤ 2 cm	IIIB
T3c e/ou N1	Metástase peritoneal > 2 cm e/ou metástase em linfonodo regional	IIIC
M1	Metástase à distância (exclui metástase peritoneal)	IV

Trompa de Falópio (CID-O C57.0)

A classificação para o carcinoma da Trompa de Falópio tem por base aquela da FIGO, adotada em 1992. As definições das categorias T, N e M correspondem aos estádios da FIGO. Ambos os sistemas estão incluídos para comparação.

Regras para Classificação

A classificação aplica-se somente ao carcinoma. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico, diagnóstico por imagem, laparoscopia e/ou exploração cirúrgica

Categorias N Exame físico, diagnóstico por imagem, laparoscopia e/ou exploração cirúrgica

Categorias M Exame físico, diagnóstico por imagem, laparoscopia e/ou exploração cirúrgica

Os estádios da FIGO têm por base os achados cirúrgicos. (Os estádios do TNM têm por base o estadiamento clínico e/ou patológico).

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os hipogástricos (obturadores), ilíacos comuns, ilíacos externos, sacrais laterais, para-aórticos e inguinais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

Categorias TNM	Estádios da FIGO	
TX	0	O tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
Tis		Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma pré-invasivo)
T1	I	Tumor confinado à(s) trompa(s) de Falópio
T1a	IA	Tumor limitado a uma trompa; sem penetrar a superfície serosa
T1b	IB	Tumor limitado a ambas as trompas; sem penetrar a superfície serosa
T1c	IC	Tumor limitado a uma ou a ambas as trompas, com extensão para serosa tubária ou invasão desta, ou com células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais
T2	II	Tumor que envolve uma ou ambas as trompas, com extensão pélvica
T2a	IIA	Extensão e/ou metástase para o útero e/ou ovário(s)
T2b	IIB	Extensão a outras estruturas pélvicas
T2c	IIC	Extensão pélvica (2a ou 2b) com células malignas em líquido ascítico ou em lavados peritoneais

Categorias TNM	Estádios da FIGO	
T3 e/ou N1	III	Tumor que envolve uma ou ambas as trompas, com implantes peritoneais fora da pélvis e/ou linfonodos regionais positivos
T3a	IIIA	Metástase peritoneal microscópica fora da pélvis
T3b	IIIB	Metástase peritoneal macroscópica fora da pélvis com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
T3c e/ou N1	IIIC	Metástase peritoneal com mais de 2 cm em sua maior dimensão e/ou linfonodos regionais positivos
M1	IV	Metástase à distância (exclui metástase peritoneal)
<p>Nota: Metástase na cápsula hepática corresponde a T3/estádio III; metástase no parênquima hepático, M1/estádio IV. Um derrame pleural deve ter citologia positiva para corresponder a M1/estádio IV.</p>		

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
 N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
 N1 Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
 M0 Ausência de metástase à distância
 M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia pélvica incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

Ver definições na página 151.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1a	N0	M0
Estádio IB	T1b	N0	M0
Estádio IC	T1c	N0	M0
Estádio IIA	T2a	N0	M0
Estádio IIB	T2b	N0	M0
Estádio IIC	T2c	N0	M0
Estádio IIIA	T3a	N0	M0
Estádio IIIB	T3b	N0	M0
Estádio IIIC	T3c	N0	M0
	Qualquer T	N1	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

TNM	Trompa de Falópio	FIGO
T1	Limitado à(s) trompa(s)	I
T1a	Uma trompa, serosa intacta	IA
T1b	Ambas as trompas, serosa intacta	IB
T1c	Serosa comprometida, células malignas em ascite ou em lavados peritoneais	IC
T2	Extensão pélvica	II
T2a	Útero e/ou ovários	IIA
T2b	Outras estruturas pélvicas	IIB
T2c	Células malignas em ascite ou em lavados peritoneais	IIC
T3 e/ou N1	Metástase peritoneal fora da pélvis e/ou metástase em linfonodo regional	III
T3a	Metástase peritoneal microscópica	IIIA
T3b	Metástase peritoneal macroscópica ≤ 2 cm	IIIB
T3c e/ou N1	Metástase peritoneal > 2 cm e/ou metástase em linfonodo regional	IIIC
M1	Metástase à distância (exclui metástase peritoneal)	IV

Tumores Trofoblásticos Gestacionais (CID-O C58)

A seguinte classificação dos tumores trofoblásticos gestacionais tem por base aquela da FIGO, adotada em 1992 e atualizada em 2001 (Gestational trophoblastic tumours. Ngan HYS, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz APM, Pecorelli S, Sideri M, Creasman WT. J Epidemiol Biostatist 2001; 6:175-184). As definições das categorias T e M correspondem aos estádios da FIGO. Ambos os sistemas estão incluídos para comparação. Em contraste com outras localizações, a classificação N (linfonodo regional) não se aplica para estes tumores. Uma tabela de pontuação de prognóstico, com base em outros fatores, diferentes da extensão anatômica da doença, é utilizada para apontar os casos nas categorias de alto e baixo riscos, e estes são usados, para o grupamento por estádios.

Regras para Classificação

A classificação aplica-se ao coriocarcinoma (9100/3), mola hidatiforme invasora (9100/1) e tumor trofoblástico de localização placentária (9104/1). Os casos de tumor de localização não placentária devem ser registrados separadamente. Não se exige a confirmação histológica, se a dosagem urinária da gonadotrofina coriônica humana (HCG) está anormalmente elevada. A história de quimioterapia prévia para esta doença deve ser anotada.

Os procedimentos para avaliação das categorias T e M são os seguintes:

<i>Categorias T</i>	Exame físico; diagnóstico por imagem, incluindo urografia e cistoscopia
<i>Categorias M</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem

Categorias de risco Idade, tipo de antecedentes gravídicos, intervalo de indicador de gravidez, HCG pré-tratamento, diâmetro do maior tumor, localização de metástases, número de metástases e antecedentes de tratamentos, são integrados para fornecer pontuação de prognóstico que dividem os casos em categorias de baixo e alto riscos.

TM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

Categorias TM	Estádios da FIGO*	
TX		O tumor primário não pode ser avaliado
T0		Não há evidência de tumor primário
T1	I	Tumor confinado ao útero
T2	II	Tumor que se estende, por metástase ou extensão direta, a outras estruturas genitais: vagina, ovário, ligamento largo e trompa de Falópio
M1a	III	Metástase para pulmão(ões)
M1b	IV	Outra metástase à distância

Nota: *Os estádios de I a IV podem ser subdivididos em A e B, de acordo com a pontuação de prognóstico.

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância

- M1 Metástase à distância
 M1 Metástase à distância
 M1a Metástase para pulmão(ões)
 M1b Outra metástase à distância

Nota: A metástase genital (vagina, ovário, ligamento largo, trompa de Falópio) é classificada como T2. Qualquer envolvimento de estruturas não genitais, por invasão direta ou metástase é descrita usando a classificação M.

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT e pM correspondem às categorias T e M.

Escore prognóstico

Fatores prognósticos	0	1	2	4
Idade	< 40 anos	≥ 40 anos		
Antecedentes gravídicos	Mole hidatiforme	Aborto	Gravidez a termo	
Meses do índice gravídico	< 4	4-< 7	7-12	> 12
Pré-tratamento sérico com HCG (IU/ml)	< 10 ³	10 ³ -<10 ⁴	10 ⁴ -< 10 ⁵	≥ 10 ⁵
Tamanho do maior tumor, incluindo o útero	< 3 cm	3-< 5 cm	≥ 5 cm	
Localizações de metástase	Pulmão	Baço, rim	Trato gastro-intestinal	Fígado, cérebro
Número de metástases		1-4	5-8	> 8
Quimioterapia prévia que falhou			Droga única	Duas ou mais drogas

Categorias de risco:

Escore prognóstico total de 7 ou menos = baixo risco

Escore total de 8 ou mais = alto risco

Grupamento por Estádios

Estádios	T	M	Fatores de Risco
I	T1	M0	desconhecido
IA	T1	M0	baixo
IB	T1	M0	alto
II	T2	M0	desconhecido
IIA	T2	M0	baixo
IIB	T2	M0	alto
III	Qualquer T	M1a	desconhecido
IIIA	Qualquer T	M1a	baixo
IIIB	Qualquer T	M1a	alto
IV	Qualquer T	M1b	desconhecido
IVA	Qualquer T	M1b	baixo
IVB	Qualquer T	M1b	alto

Resumo Esquemático

TNM	Tumores Trofoblásticos Gestacionais	Estádios
T1	Confinado ao útero	I
T2	Outras estruturas genitais	II
M1a	Metástase para pulmão(ões)	III
M1b	Outra metástase à distância	IV
Baixo risco	Escore prognóstico de 7 ou menos	IA-IVA
Alto risco	Escore prognóstico de 8 ou mais	IB-IVB

TUMORES UROLÓGICOS

Notas Introdutórias

As seguintes localizações anatômicas são incluídas:

- Pênis
- Próstata
- Testículo
- Rim
- Pelve renal e ureter
- Bexiga
- Uretra

Cada localização anatômica é descrita sob os seguintes títulos:

- Regras para classificação com os procedimentos para estabelecer as categorias T, N e M. Métodos adicionais podem ser usados quando melhoram a exatidão da avaliação antes do tratamento
- Localizações e sub-localizações anatômicas, quando apropriado
- Definição dos linfonodos regionais
- Metástase à distância
- TNM - Classificação clínica
- pTNM - Classificação patológica
- G - Graduação histopatológica, quando aplicável
- Grupamento por estádios
- Resumo esquemático

Metástase à Distância

As categorias M1 e pM1 podem ser adicionalmente especificadas de acordo com as seguintes notações:

Pulmonar	PUL (C34)
Medula óssea	MO [MAR](C42.1)
Óssea	OSS (C40, 41)
Pleural	PLE (C38.4)
Hepática	HEP (C22)
Peritoneal	PER (C48.1,2)
Cerebral	CER [BRA] (C71)
Supra-renal (Adrenal)	ADR (C74)
Linfonodal	LIN [LYM](C77)
Pele	CUT [SKI](C44)
Outras	OUT [OTH]

Classificação R

A ausência ou presença de tumor residual após o tratamento podem ser descritas pelo símbolo R. As definições da classificação R são:

RX	A presença de tumor residual não pode ser avaliada
R0	Ausência de tumor residual
R1	Tumor residual microscópico
R2	Tumor residual macroscópico

Pênis (CID-O C60)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para carcinomas. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico e endoscopia

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Sub-localizações Anatômicas

1. Prepúcio (C60.0)

2. Glande (C60.1)

3. Corpo (C60.2)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os inguinais, superficiais e profundos, e os pélvicos.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Carcinoma verrucoso não invasivo
T1	Tumor que invade o tecido conjuntivo sub-epitelial
T2	Tumor que invade o corpo esponjoso ou cavernoso
T3	Tumor que invade a uretra ou a próstata
T4	Tumor que invade outras estruturas adjacentes

N - Linfonodos Regionais

NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em um único linfonodo inguinal superficial
N2	Metástase em linfonodos inguinais superficiais múltiplos ou bilaterais
N3	Metástase em linfonodo(s) inguinal(ais) profundo(s) ou pélvico(s), uni- ou bilateral(ais)

M - Metástase à Distância

MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

G - Graduação Histopatológica

GX	O grau de diferenciação não pode ser avaliado
G1	Bem diferenciado

- G2 Moderadamente diferenciado
 G3-4 Pouco diferenciado/indiferenciado

Grupamento por Estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
Estádio III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Estádio IV	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Pênis	
Tis	<i>In situ</i>
Ta	Carcinoma verrucoso não invasivo
T1	Tecido conjuntivo sub-epitelial
T2	Corpo esponjoso, cavernoso
T3	Uretra, próstata
T4	Outras estruturas adjacentes
N1	Um inguinal superficial
N2	Inguinais superficiais, múltiplos ou bilaterais
N3	Inguinal profundo ou pélvico

Próstata (CID-O C61)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável somente para adenocarcinomas. O carcinoma de células transicionais da próstata é classificado como um tumor uretral (ver página 212). Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

- Categorias T* Exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia, biópsia e exames bioquímicos
- Categorias N* Exame físico e diagnóstico por imagem
- Categorias M* Exame físico, diagnóstico por imagem, investigação do esqueleto e exames bioquímicos

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os da pélvis verdadeira, que são, essencialmente, os linfonodos pélvicos localizados abaixo da bifurcação das artérias ilíacas comuns. A lateralidade não afeta a classificação N.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0 Não há evidência de tumor primário

- T1 Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exame de imagem
- T1a Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado
- T1b Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado
- T1c Tumor identificado por biópsia por agulha (p. ex., devido a PSA* elevado)

* NT: Por seu uso difundido, foi mantida a sigla em Inglês de Antígeno Prostático Específico.

- T2 Tumor confinado à próstata¹
- T2a Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos
- T2b Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos
- T2c Tumor que envolve ambos os lobos
- T3 Tumor que se estende através da cápsula prostática²
- T3a Extensão extracapsular (uni- ou bilateral)
- T3b Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais)
- T4 Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus, ou parede pélvica

Notas: 1. Tumor encontrado em um ou em ambos os lobos, por biópsia por agulha, mas não palpável ou visível por exame de imagem, é classificado como T1c.

2. A invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática (mas não além desta) é classificada como T2 e não como T3.

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodo regional
- N1 Metástase em linfonodo regional

Nota: Metástase não maior que 0,2 cm pode ser designada pN1mi (Veja Introdução, pN, página 11).

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância
- M1a Linfonodo(s) não regional(ais)
- M1b Osso(s)
- M1c Outra(s) localização(ões)

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

Entretanto, não existe a categoria pT1, devido à insuficiência de tecido para determinar a categoria pT superior.

G - Graduação Histopatológica

- GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado.
- G1 Bem diferenciado (anaplasia discreta) (Gleason 2-4)
- G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6)
- G3-4 Pouco diferenciado/indiferenciado (anaplasia acentuada) (Gleason 7-10)

Grupamento por Estádios

Estádio I	T1a	N0	M0	G1
Estádio II	T1a	N0	M0	G2,3-4
	T1b, T1c	N0	M0	Qualquer G
	T1, T2	N0	M0	Qualquer G

Estádio III	T3	N0	M0	Qualquer G
Estádio IV	T4	N0	M0	Qualquer G
	Qualquer T	N1	M0	Qualquer G
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer G

Resumo Esquemático

Próstata	
T1	Não palpável ou visível
T1a	≤ 5%
T1b	> 5 %
T1c	Biópsia por agulha
T2	Tumor confinado à próstata
T2a	≤ metade de um lobo
T2b	> metade de um lobo
T2c	Ambos os lobos
T3	Através da cápsula prostática
T3a	Extracapsular
T3b	Vesícula(s) seminal(ais)
T4	Fixo ou invade estruturas adjacentes: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus, parede pélvica
N1	Linfonodo(s) regional(ais)
M1a	Linfonodo(s) não regional(ais)
M1b	Osso(s)
M1c	Outra(s) localização(ões)

Testículo (CID-O C62)

Regras para Classificação

A classificação aplica-se somente aos tumores de células germinativas do testículo. Deve haver confirmação histológica da doença e divisão dos casos por tipo histológico. A graduação histopatológica não é aplicável.

A presença de marcadores tumorais séricos elevados, inclusive a alfa-feto-proteína (AFP), a gonadotrofina coriônica humana (HCG) e a desidrogenase láctica (DHL), é freqüente nesta doença. O estadiamento tem por base a determinação da extensão anatômica da doença e a avaliação dos marcadores tumorais séricos.

Os procedimentos para avaliação das categorias N e M e S são os seguintes:

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico, diagnóstico por imagem, e exames bioquímicos

*Categorias S** Marcadores tumorais séricos

* NT: Mantido o símbolo S do original em Inglês, relativo a sérico.

Os estádios são subdivididos com base na presença e grau da elevação dos marcadores tumorais séricos. Estes marcadores são obtidos imediatamente após a orquiectomia e, se elevados, devem ser dosados seriadamente após a orquiectomia, de acordo com a queda normal para a AFP (meia-vida de 7 dias) e para a HCG (meia-vida de 3 dias) para avaliar a elevação do marcador

tumoral. A classificação S é baseada no valor de nadir da HCG e AFP após a orquiectomia. A classificação S tem por base o valor mais baixo de HCG e AFP pós-orquiectomia. O nível sérico da DHL (mas não seus níveis de meia-vida) tem valor prognóstico nos casos de pacientes com doença metastática, e é incluído para estadiamento.

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os para-aórticos abdominais (peri-aórticos), os pré-aórticos, os intercavo-aórticos, os pré-cavais, os paracavais, os retrocavais e os retro-aórticos. Os linfonodos ao longo da veia espermática devem ser considerados regionais. A lateralidade não afeta a classificação N. Os linfonodos intrapélvicos e os inguinais serão considerados regionais após cirurgia por via escrotal ou inguinal.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

Exceto para pTis e pT4, onde a orquiectomia radical nem sempre é necessária para a classificação, a extensão do tumor primário é classificada após a orquiectomia radical; veja pT. Em outras circunstâncias, se a orquiectomia radical não é realizada, é usado TX.

N - Linfonodos Regionais

NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em massa linfonodal com 2 cm ou menos

- em sua maior dimensão, ou linfonodos múltiplos, nenhum com mais de 2 cm em sua maior dimensão
- N2 Metástase em massa linfonodal com mais de 2 cm até 5 cm em sua maior dimensão, ou linfonodos múltiplos, qualquer um com massa maior de 2 cm, até 5 cm em sua maior dimensão
- N3 Metástase em uma massa linfonodal com mais de 5 cm em sua maior dimensão

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância
- M1a Metástase em linfonodo não regional ou metástase pulmonar
- M1b Metástase à distância para outras localizações

pTNM - Classificação Patológica

pT - Tumor Primário

- pTX O tumor primário não pode ser avaliado (veja T - tumor primário, acima)
- pT0 Não há evidência de tumor primário (p. ex., cicatriz histológica no testículo)
- pTis Neoplasia de células germinativas intratubular (carcinoma *in situ*)
- pT1 Tumor limitado ao testículo e epidídimo sem invasão vascular/linfática; o tumor pode invadir a túnica albugínea, mas não a túnica vaginalis

- pT2 Tumor limitado ao testículo e epidídimo com invasão vascular/linfática, ou tumor que se estende através da túnica albugínea com envolvimento da túnica vaginalis
- pT3 Tumor que invade o cordão espermático com ou sem invasão vascular/linfática
- pT4 Tumor que invade o escroto com ou sem invasão vascular/linfática

pN - Linfonodos Regionais

- pNX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- pN0 Ausência de metástase em linfonodo regional
- pN1 Metástase em massa de linfonodos com 2 cm ou menos em sua maior dimensão e 5 ou menos linfonodos positivos, nenhum com mais de 2 cm em sua maior dimensão
- pN2 Metástase em massa de linfonodos com 2 cm ou mais, até 5 cm em sua maior dimensão; ou mais de 5 linfonodos positivos, nenhum com mais de 5 cm; ou evidência de extensão tumoral extranodal
- pN3 Metástase em massa de linfonodos com mais de 5 cm em sua maior dimensão

pM - Metástase à Distância

A categoria pM corresponde à categorias M.

S - Marcadores Tumorais Séricos

- SX Os marcadores tumorais séricos não estão disponíveis ou não foram realizados
- S0 Marcadores tumorais séricos dentro dos limites normais

	DHL	HCG (mUI/ml)	AFP (ng/ml)
S1	< 1,5 x N	e < 5.000	e < 1.000
S2	1,5 - 10 x N	ou 5.000 - 50.000	ou 1.000 - 10.000
S3	> 10 x N	ou > 50.000	ou > 10.000

N indica o limite superior do valor normal para a dosagem da DHL.

Grupamento por Estádios

Estádio 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Estádio I	pT1-4	N0	M0	SX
Estádio IA	pT1	N0	M0	S0
Estádio IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Estádio IS	Qualquer pT/TX	N0	M0	S1-3
Estádio II	Qualquer pT/TX	N1-3	M0	SX
Estádio IIA	Qualquer pT/TX	N1	M0	S0
	Qualquer pT/TX	N1	M0	S1
Estádio IIB	Qualquer pT/TX	N2	M0	S0
	Qualquer pT/TX	N2	M0	S1
Estádio IIC	Qualquer pT/TX	N3	M0	S0
	Qualquer pT/TX	N3	M0	S1
Estádio III	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1, M1a	SX
Estádio IIIA	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1, M1a	S0
	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1, M1a	S1
Estádio IIIB	Qualquer pT/TX	N1-3	M0	S2
	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1, M1a	S2
Estádio IIIC	Qualquer pT/TX	N1-3	M0	S3
	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1, M1a	S3
	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1b	Qualquer S

Resumo Esquemático

Testículo			
pTis	Intratubular		
pT1	Testículo e epidídimo, sem invasão vascular/linfática		
pT2	Testículo e epidídimo, com invasão vascular/linfática, ou túnica vaginalis		
pT3	Cordão espermático		
pT4	Escroto		
N1	≤ 2 cm	pN1	≤ 2 cm e ≤ 5 linfonodos
N2	> 2 cm até 5 cm	pN2	> 2 cm até 5 cm ou > 5 linfonodos ou extensão extranodal
N3	> 5 cm	pN3	> 5 cm
M1a	Metástase em linfonodo não regional ou metástase pulmonar		
M1b	Metástase à distância para outras localizações		

Rim (CID-O C64)

Regras para Classificação

A classificação só é aplicável ao carcinoma de células renais. Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os hilares, os para-aórticos abdominais e os paracavais. A lateralidade não afeta as categorias N.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor com 7 cm ou menos em sua maior dimensão, limitado ao rim
T1a	Tumor com 4 cm ou menos
T1b	Tumor com mais de 4 cm até 7 cm

- T2 Tumor com mais de 7 cm em sua maior dimensão, limitado ao rim
- T3 Tumor que se estende às grandes veias ou que invade diretamente a supra-renal ou os tecidos peri-renais, porém aquém da fáscia de Gerota
- T3a Tumor que invade diretamente a supra-renal ou os tecidos peri-renais¹, porém aquém da fáscia de Gerota
- T3b Extensão macroscópica do tumor à(s) veia(s)² renal(is) ou à veia cava, ou à sua parede, abaixo do diafragma
- T3c Extensão macroscópica do tumor à veia cava, ou à sua parede, acima do diafragma
- T4 Tumor que invade diretamente além da fáscia de Gerota

Notas: 1 - Inclui a gordura da cavidade renal (peripélvica)
2 - Inclui ramificação segmentar (músculo-contido)

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodo regional
- N1 Metástase em um único linfonodo regional
- N2 Metástase em mais de um linfonodo regional

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

pN0 O exame histopatológico de um espécime de linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 8 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.

G - Graduação Histopatológica

GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado
G1 Bem diferenciado
G2 Moderadamente diferenciado
G3-4 Pouco diferenciado/indiferenciado

Grupamento por Estádios

Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio IV	T4	N0, N1	M0
	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Rim	
T1	≤ 7 cm; limitado ao rim
T1a	≤ 4 cm
T1b	> 4 cm
T2	> 7 cm; limitado ao rim
T3	Invasão de supra-renal ou peri-nefrética; grandes vasos
T3a	Invasão de supra-renal ou peri-nefrética
T3b	Veia(s) renal(is), veia cava abaixo do diafragma
T3c	Veia cava acima do diafragma
T4	Invasão além da fáscia de Gerota
N1	Único
N2	Mais de um

Pelve Renal e Ureter (CID-O C65, C66)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável aos para carcinomas. O papiloma é excluído. Deve haver confirmação histológica ou citológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico, diagnóstico por imagem e endoscopia

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Localizações Anatômicas

1. Pelve renal (C65)
2. Ureter (C66)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os hilares, os para-aórticos abdominais e os paracavais; e, para o ureter, os intrapélvicos. A lateralidade não afeta a classificação N.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Não há evidência de tumor primário
- Ta Carcinoma papilífero não invasivo
- Tis Carcinoma *in situ*
- T1 Tumor que invade o tecido conjuntivo sub-epitelial
- T2 Tumor que invade a muscular
- T3 (*Pelve renal*) Tumor que invade além da muscular, e alcança a gordura peri-pélvica ou o parênquima renal (*Ureter*) Tumor que invade além da muscular, e alcança a gordura peri-ureteral
- T4 Tumor que invade os órgãos adjacentes ou, através do rim, a gordura peri-renal

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodo regional
- N1 Metástase, em um único linfonodo, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
- N2 Metástase, em um único linfonodo, com mais de 2 cm até 5 cm em sua maior dimensão, ou em múltiplos linfonodos, nenhum com mais de 5 cm em sua maior dimensão
- N3 Metástase em linfonodo com mais de 5 cm em sua maior dimensão

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

G - Graduação Histopatológica

GX	O grau de diferenciação não pode ser avaliado.
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3-4	Pouco diferenciado/indiferenciado

Grupamento por Estádios

Estádio 0a	Ta	N0	M0
Estádio 0is	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
Estádio IV	T4	N0	M0
	Qualquer T	N1, N2, N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Pelve Renal, Uréter	
Ta	Papilífero, não invasivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tecido conjuntivo sub-epitelial
T2	Muscular
T3	Além da muscular
T4	Órgãos adjacentes, gordura peri-renal
N1	Único, ≤ 2 cm
N2	Único, > 2 cm até 5 cm, múltiplo ≤ 5 cm
N3	> 5 cm

Bexiga (CID-O C67)

Regras para Classificação

A classificação é aplicável aos carcinomas. O papiloma é excluído. Deve haver confirmação histológica ou citológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

<i>Categorias T</i>	Exame físico, diagnóstico por imagem e endoscopia
<i>Categorias N</i>	Exame físico e diagnóstico por imagem
<i>Categorias M</i>	Exame físico e diagnóstico por imagem

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os da pélvis verdadeira, que são, essencialmente, os linfonodos pélvicos situados abaixo da bifurcação das artérias ilíacas comuns. A lateralidade não afeta a classificação N.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

O sufixo (m) deve ser acrescentado à categoria T apropriada para indicar tumores múltiplos. O sufixo (is) pode ser acrescentado a qualquer categoria T para indicar a presença de carcinoma in situ associado.

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Ta	Carcinoma papilífero não invasivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : "tumor plano"
T1	Tumor que invade o tecido conjuntivo sub-epitelial
T2	Tumor que invade músculo
T2a	Tumor que invade a musculatura superficial (metade interna)
T2b	Tumor que invade a musculatura profunda (metade externa)
T3	Tumor que invade tecido perivesical
T3a	microscopicamente
T3b	macroscopicamente (massa extravesical)
T4	Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: próstata, útero, vagina, parede pélvica ou parede abdominal
T4a	Tumor que invade próstata, útero ou vagina
T4b	Tumor que invade parede pélvica ou parede abdominal

N - Linfonodos Regionais

NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase, em um único linfonodo, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
N2	Metástase, em um único linfonodo, com mais de 2 cm até 5 cm em sua maior dimensão, ou em múltiplos linfonodos, nenhum com mais de 5 cm em sua maior dimensão
N3	Metástase em linfonodo com mais de 5 cm em sua maior dimensão

M - Metástase à Distância

MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

G - Graduação Histopatológica

GX	O grau de diferenciação não pode ser avaliado
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3-4	Pouco diferenciado/indiferenciado

Grupamento por Estádios

Estádio 0a	Ta	N0	M0
Estádio 0is	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2a, b	N0	M0
Estádio III	T3a, b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Estádio IV	T4b	N0	M0
	Qualquer T	N1, N2, N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Bexiga	
Ta	Papilífero não invasivo
Tis	<i>In situ</i> : “tumor plano”
T1	Tecido conjuntivo sub-epitelial
T2	Muscular
T2a	Metade interna
T2b	Metade externa
T3	Além da muscular
T3a	Microscopicamente
T3b	Massa extravesical
T4a	Próstata, útero, vagina
T4b	Parede pélvica, parede abdominal
N1	Único, ≤ 2 cm
N2	Único, > 2 cm até 5 cm; múltiplo ≤ 5 cm
N3	> 5 cm

Uretra

Regras para Classificação

A classificação é aplicável aos carcinomas da uretra (CID-O C68.0) e carcinomas de células transicionais da próstata (CID-O C61) e uretra prostática. Deve haver confirmação histológica ou citológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico, diagnóstico por imagem, e endoscopia

Categorias N Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os inguinais e os pélvicos. A lateralidade não afeta a classificação N.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0 Não há evidência de tumor primário

Uretra (masculina e feminina)

Ta Carcinoma papilar não invasivo, polipóide ou verrucoso

Tis Carcinoma *in situ*

- T1 Tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial
- T2 Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: corpo esponjoso, próstata, músculo periuretral
- T3 Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: corpo cavernoso, além da cápsula prostática, vagina anterior, colo vesical
- T4 Tumor que invade outros órgãos adjacentes

Carcinoma de células transicionais da próstata (uretra prostática)

Tis pu Carcinoma *in situ*; envolvimento da uretra prostática

Tis pd Carcinoma *in situ*; envolvimento das vias prostáticas

- T1 Tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial
- T2 Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: estroma prostático, corpo esponjoso, músculo peri-uretral
- T3 Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: corpo cavernoso, além da cápsula prostática, colo vesical (extensão extraprostática)
- T4 Tumor que invade outros órgãos adjacentes (invasão da bexiga)

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástase em linfonodo regional
- N1 Metástase, em um único linfonodo, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
- N2 Metástase, em um único linfonodo, com mais de 2 cm em sua maior dimensão, ou em múltiplos linfonodos

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase à distância
- M1 Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

G - Graduação Histopatológica

- GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado
- G1 Bem diferenciado
- G2 Moderadamente diferenciado
- G3-4 Pouco diferenciado/indiferenciado

Grupamento por Estádios

Estádio 0a	Ta	N0	M0
Estádio 0is	Tis	N0	M0
	Tis pu	N0	M0
	Tis pd	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estádio IV	T4	N0, N1	M0
	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Uretra	
Ta	Papilífero não invasivo, polipóide, ou verrucoso
Tis	<i>In situ</i>
T1	Tecido conjuntivo sub-epitelial (córion)
T2	Corpo esponjoso, próstata, músculo peri-uretral
T3	Corpo cavernoso, além da cápsula prostática, vagina anterior, colo vesical
T4	Outros órgãos adjacentes
Carcinoma de Células Transicionais da Próstata (Uretra Prostática)	
Tis pu	<i>In situ</i> , uretra prostática
Tis pd	<i>In situ</i> , ductos prostáticos
T1	Tecido conjuntivo sub-epitelial (córion)
T2	Estroma prostático, corpo esponjoso, músculo peri-uretral
T3	Corpo cavernoso, além da cápsula prostática, colo vesical (extensão extraprostática)
T4	Outros órgãos adjacentes (bexiga)
N1	Único, ≤ 2 cm
N2	> 2 cm, ou múltiplo

TUMORES OFTÁLMICOS

Notas Introdutórias

Os tumores de olho e de seus anexos são um grupo diversificado incluindo carcinomas, melanomas, sarcomas e retinoblastomas. Por conveniência clínica, eles são classificados em uma seção.

As seguintes localizações estão incluídas:

- Pálpebra (o melanoma da pálpebra é classificado com os tumores cutâneos)
- Conjuntiva
- Úvea
- Retina
- Órbita
- Glândula lacrimal

Para nomenclatura histológica e critérios diagnósticos, recomenda-se a referência da classificação histológica da OMS (Campbell, RJ: Histological typing of tumours of the eye and its adnexa, 2nd ed. Springer, Berlim, 1998).

Cada tipo tumoral é descrito sob os seguintes títulos:

- Regras para classificação com os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M
- Regiões anatômicas, quando apropriado

- Definição dos linfonodos regionais
- TNM - Classificação clínica
- pTNM - Classificação patológica
- G - Graduação histopatológica, quando aplicável
- Grupamento por estádios, quando aplicável
- Resumo esquemático

Linfonodos Regionais

As definições das categorias N para os tumores oftálmicos são:

N - Linfonodos Regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
 N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
 N1 Metástase em linfonodos regionais

Metástase à Distância

As definições das categorias M para os tumores oftálmicos são:

M - Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
 M0 Ausência de metástase à distância
 M1 Metástase à distância

As categorias M1 e pM1 podem ser adicionalmente especificadas de acordo com as seguintes notações:

Pulmonar	PUL (C34)
Medula óssea	MO [MAR](C42.1)
Óssea	OSS (C40, 41)

Pleural	PLE (C38.4)
Hepática	HEP (C22)
Peritoneal	PER (C48.1,2)
Cerebral	CER [BRA] (C71)
Supra-renal (Adrenal)	ADR (C74)
Linfonodal	LIN [LYM](C77)
Pele	CUT [SKI](C44)
Outras	OUT [OTH]

Graduação Histopatológica

As seguintes definições das categorias G aplicam-se ao carcinoma da pálpebra e da conjuntiva e ao sarcoma da órbita:

G - Graduação Histopatológica

GX	O grau de diferenciação não pode ser avaliado
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pouco diferenciado
G4	Indiferenciado

Classificação R

A ausência ou presença de tumor residual após o tratamento podem ser descritas pelo símbolo R. As definições da classificação R aplicam-se a todos os tumores oftálmicos. Elas são:

RX	A presença de tumor residual não pode ser avaliada
R0	Ausência de tumor residual
R1	Tumor residual microscópico
R2	Tumor residual macroscópico

Carcinoma da Pálpebra (CID-O C44.1)

Regras para Classificação

Deve haver confirmação histológica da doença e divisão dos casos por tipo histológico, p. ex.: carcinoma basocelular, carcinoma escamoso, carcinoma sebáceo. O melanoma da pálpebra é classificado com os tumores cutâneos (ver na página 132).

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico

Categorias N Exame físico

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os pré-auriculares, os submandibulares e os cervicais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0 Não há evidência de tumor primário

Tis Carcinoma *in situ*

- T1 Tumor de qualquer tamanho, sem invasão da conjuntiva tarsal; ou tumor na margem palpebral, com 5 mm ou menos em sua maior dimensão
- T2 Tumor que invade a conjuntiva tarsal; ou tumor na margem palpebral, com mais de 5 mm até 10 mm em sua maior dimensão
- T3 Tumor que compromete toda a espessura da pálpebra; ou tumor na margem palpebral, com mais de 10 mm em sua maior dimensão
- T4 Tumor que invade estruturas adjacentes, incluindo conjuntiva bulbar, esclera/globo ocular, partes moles da órbita, invasão peri-neural, osso/periósteo da órbita, cavidade nasal/seios paranasais e sistema nervoso central

N - Linfonodos Regionais

Veja definições na página 218.

M - Metástase à Distância

Veja definições na página 218.

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 219.

Grupamento por Estádios

Atualmente, nenhum grupamento por estádios é recomendado.

Resumo Esquemático

Carcinoma de Pálpebra	
T1	Não na conjuntiva tarsal Margem palpebral: ≤ 5 mm
T2	Na conjuntiva tarsal Margem palpebral: > 5 mm até 10 mm
T3	Toda a espessura Margem palpebral: > 10 mm
T4	Estruturas adjacentes
N1	Regional

Carcinoma da Conjuntiva (CID-O C69.0)

Regras para Classificação

Deve haver confirmação histológica da doença e divisão dos casos por tipo histológico, p. ex.: carcinoma muco-epidermóide e carcinoma espinocelular.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico

Categorias N Exame físico

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os pré-auriculares, submandibulares e cervicais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor com 5 mm ou menos em sua maior dimensão
T2	Tumor com mais de 5 mm em sua maior dimensão, sem invasão das estruturas adjacentes
T3	Tumor que invade estruturas adjacentes, excluindo a órbita
T4	Tumor que invade a órbita com ou sem extensão adicional

- T4a Tumor que invade tecidos moles orbitários
- T4b Tumor que invade osso
- T4c Tumor que invade seios paranasais
- T4d Tumor que invade cérebro

N - Linfonodos Regionais

Veja definições na página 218.

M - Metástase à Distância

Veja definições na página 218.

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 217.

Grupamento por Estádios

Atualmente, nenhum grupamento por estádios é recomendado.

Resumo Esquemático

Carcinoma de Conjuntiva	
T1	≤ 5 mm
T2	> 5 mm, sem invasão de estruturas adjacentes
T3	Estruturas adjacentes excluindo órbita
T4	Órbita e além desta
N1	Regional

Melanoma Maligno de Conjuntiva (CID-O C69.0)

Regras para Classificação

A classificação aplica-se somente ao melanoma maligno.

Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico

Categorias N Exame físico

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os pré-auriculares, submandibulares e cervicais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor(es) da conjuntiva bulbar
T2	Tumor(es) da conjuntiva bulbar com extensão córnea
T3	Tumor(es) que se estende(m) ao saco conjuntival, conjuntiva palpebral, ou carúncula
T4	Tumor que invade pálpebra, globo ocular, órbita, seios paranasais ou sistema nervoso central

N - Linfonodos Regionais

Veja definições na página 218.

M - Metástase à Distância

Veja definições na página 218.

pTNM - Classificação Patológica**pT - Tumor Primário**

pTX	O tumor primário não pode ser avaliado
pT0	Não há evidência de tumor primário
pT1	Tumor(es) de conjuntiva bulbar, confinado(s) ao epitélio
pT2	Tumor(es) de conjuntiva bulbar com 0,8 mm ou menos de espessura com invasão da lâmina própria
pT3	Tumor(es) de conjuntiva bulbar com mais de 0,8 mm de espessura com invasão da lâmina própria ou tumores envolvendo a conjuntiva palpebral ou carúncula conjuntival
pT4	Tumor que invade pálpebra, globo ocular, órbita, seios paranasais ou sistema nervoso central

pN - Linfonodos Regionais

As categorias pN correspondem às categorias N.

pM - Metástase à Distância

As categorias pM correspondem às categorias M.

G - Graduação Histopatológica

GX	O grau de diferenciação não pode ser avaliado

- G0 Melanose primária adquirida
- G1 Melanoma maligno surgindo em nevus
- G2 Melanoma maligno surgindo em melanose primária adquirida
- G3 Melanoma maligno surgindo de novo.(NT. O tumor surge numa área na qual não havia lesão pré-maligna)

Grupamento por Estádios

Atualmente, nenhum grupamento por estádios é recomendado.

Resumo Esquemático

Melanoma Maligno de Conjuntiva			
T1	Conjuntivo bulbar	pT1	T1 confinado ao epitélio
T2	Conjuntivo bulbar com extensão à córnea	pT2	T2 conjuntiva bulbar $\leq 0,8$ mm de espessura; invade lâmina própria
T3	Saco conjuntival, conjuntiva palpebral, carúncula	pT3	pT2 $> 0,8$ mm de espessura ou envolve conjuntiva palpebral ou carúncula conjuntival
T4	Invasão da pálpebra, globo ocular, órbita, seios paranasais, SNC	pT4	T4
N1	Regional	pN1	Regional

Melanoma Maligno de Úvea (CID-O C69.3,4)

Regras para Classificação

Deve haver confirmação histológica da doença.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico; métodos adicionais, tais como angiografia com fluoresceína e exames cintilográficos podem melhorar a exatidão da avaliação

Categorias N Exame físico

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são pré-auriculares, submandibulares e cervicais.

Regiões Anatômicas

1. Íris (C69.4)
2. Corpo ciliar (C69.4)
3. Coróide (C69.3)

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário

Íris

- T1 Tumor limitado à íris
 - T1a Tumor que compromete um quarto ou menos da íris
 - T1b Tumor que compromete mais de um quarto da íris
 - T1c Tumor com glaucoma melanomático
- T2 Tumor confluyente ou que se estende ao corpo ciliar ou coróide
 - T2a Tumor com glaucoma melanomático
- T3 Tumor com extensão à esclera
 - T3a Tumor com extensão à esclera e glaucoma melanomático
- T4 Tumor com extensão extra-ocular

Corpo Ciliar e coróide

- T1* Tumor com 10 mm ou menos em sua maior dimensão e 2,5 mm ou menos na maior altura (espessura máxima)
 - T1a sem extensão extra-ocular
 - T1b com extensão extra-ocular microscópica
 - T1c com extensão extra-ocular macroscópica
- T2* Tumor com mais de 10 mm até 16 mm em seu maior diâmetro e com mais de 2,5 mm até 10 mm espessura
 - T2a sem extensão extra-ocular
 - T2b com extensão extra-ocular microscópica
 - T2c com extensão extra-ocular macroscópica
- T3* Tumor com mais de 16 mm em sua maior dimensão e/ou com mais de 10 mm na maior espessura, sem extensão extra-ocular
- T4* Tumor com mais de 16 mm em sua maior dimensão e/ou com mais de 10 mm na maior espessura, com extensão extra-ocular

Nota: *Quando o diâmetro basal e a altura apical não se ajustarem a esta classificação, a maior dimensão do tumor deve ser usada para classificação. Na prática clínica a base do tumor pode ser estimada em diâmetros de disco

óptico (dd) (1 dd, em média = 1,5 mm). A altura (espessura) pode ser estimada em dioptrias (3 dioptrias, em média = 1 mm). Outras técnicas freqüentemente usadas, tais como a ultra-sonografia, , podem fornecer medidas mais precisas.

N - Linfonodos Regionais

Veja definições na página 218.

M - Metástase à Distância

Veja definições na página 218.

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

Grupamento por Estádios

Se mais de uma das estruturas uveais estiverem comprometidas, deve ser usada a classificação da estrutura mais afetada.

Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3, T4	N0	M0
Estádio IV	Qualquer T	N1	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Resumo Esquemático

Melanoma Maligno de Úvea	
<i>Melanoma Maligno de Íris</i>	
T1	Limitado à íris
T1a	≤ ¼ da íris
T1b	> ¼ da íris
T1c	Íris com glaucoma melanomalítico
T2	Confluyente ou que se estende ao corpo ciliar/coróide
T2a	com glaucoma melanomalítico
T3	Extensão à esclera
T3a	com glaucoma melanomalítico
T4	Extensão extra-ocular
<i>Melanoma Maligno do Corpo Ciliar e Coróide</i>	
T1	≤ 10 mm de maior dimensão, ≤ 2,5 mm de altura
T1a	sem extensão extra-ocular
T1b	com extensão extra-ocular microscópica
T1c	com extensão extra-ocular macroscópica
T2	> 10 até 16 mm de maior dimensão, > 2,5 até 10 mm de altura
T2a	sem extensão extra-ocular
T2b	com extensão extra-ocular microscópica
T2c	com extensão extra-ocular macroscópica
T3	> 16 mm de basal, e/ou > 10 mm de altura
T4	T3, com extensão extra-ocular
<i>Todas as localizações anatômicas</i>	
N1	Regional

Retinoblastoma (CID-O C69.2)

Regras para Classificação

Nos casos bilaterais, os olhos devem ser classificados separadamente. A classificação não é aplicável a casos com regressão espontânea completa do tumor. Deve haver confirmação histológica da doença em um olho enucleado.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias N Exame físico

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem; os exames da medula óssea e do líquido cerebrospinal podem melhorar a exatidão da avaliação

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os pré-auriculares, submandibulares e os cervicais.

TNM - Classificação Clínica

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário

- T1** Tumor confinado à retina. (Sem implante no vítreo, descolamento significativo da retina, ou líquido sub-retiniano a mais de 5 mm da base do tumor)
- T1a** Qualquer olho no qual o maior tumor mede 3 mm ou menos de altura e não existe tumor localizado a menos de 1 DD (1,5 mm) do nervo óptico ou fóvea
- T1b** Todos os olhos nos quais o(s) tumor(es) estão confinados à retina, independentemente da localização ou tamanho (até a metade do volume do olho)
- T2** Tumor com disseminação contígua aos tecidos ou espaços adjacentes (vítreo ou espaço sub-retiniano)
- T2a** Disseminação tumoral mínima para o vítreo e/ou espaço sub-retiniano¹
- T2b** Disseminação tumoral maciça para o vítreo e/ou espaço sub-retiniano²
- T2c** Doença intra-ocular irrecuperável. Tumor que preenche mais de dois terços do olho ou sem possibilidade de reabilitação visual ou uma ou mais das seguintes condições estão presentes:
- Tumor associado ao glaucoma neovascular ou de ângulo fechado

Nota: 1. Podem estar presentes no vítreo implantes finos locais ou difusos, ou descolamento seroso da retina até descolamento total. Porém, não estão presentes no vítreo ou espaço sub-retiniano, acúmulos, protuberâncias, "flocos de neve" ou massa avascular. Depósitos de cálcio no vítreo ou espaço sub-retiniano são permitidos. O tumor pode preencher até 2/3 do volume do olho.

2. Implantes no vítreo e/ou implantes sub-retinianos podem consistir de acúmulos, protuberâncias, "flocos de neve" ou massa tumoral avascular. O descolamento de retina pode ser total. O tumor pode preencher até 2/3 do volume do olho.

- Extensão do tumor ao segmento anterior
- Extensão do tumor ao corpo ciliar
- Hifema (significativo)
- Hemorragia vítrea maciça
- Tumor em contato com o cristalino
- Apresentação clínica semelhante à celulite orbitária (necrose tumoral maciça)

T3	Invasão do nervo óptico ou revestimentos ópticos
T4	Tumor extra-ocular

N - Linfonodos Regionais

Veja definições na página 218.

M- Metástase à Distância

Veja definições na página 218.

pTNM - Classificação Patológica

pT - Tumor Primário

pTX O tumor primário não pode ser avaliado

pT0 Não há evidência de tumor primário

pT1 Tumor confinado à retina, vítreo ou espaço sub-retiniano. Sem invasão da coróide ou do nervo óptico

pT2 Invasão mínima do nervo óptico ou revestimentos ópticos ou invasão focal da coróide

pT2a Tumor que invade o nervo óptico até o nível da lâmina crivosa, sem, contudo, ultrapassá-la

pT2b Tumor que invade focalmente a coróide

- pT2c Tumor que invade o nervo óptico até o nível da lâmina crivosa, sem, contudo, ultrapassá-la e invade focalmente a coróide
- pT3 Invasão significativa do nervo ou revestimentos ópticos ou invasão maciça da coróide
- pT3a Tumor que invade o nervo óptico além do nível da lâmina crivosa mas não até a linha de ressecção
- pT3b Tumor que invade maciçamente a coróide
- pT3c Tumor que invade o nervo óptico além do nível da lâmina crivosa, mas não até a linha de ressecção e que invade maciçamente a coróide
- pT4 Extensão extra-ocular, incluindo uma das seguintes condições:
- Invasão do nervo óptico até a linha de ressecção
 - Invasão da órbita, através da esclera
 - Extensão para dentro da órbita, anterior e posteriormente
 - Extensão para o cérebro
 - Extensão para o espaço subaracnoideo do nervo óptico
 - Extensão para o ápice da órbita
 - Extensão para o quiasma óptico, sem ultrapassá-lo
 - Extensão para o cérebro, além do quiasma óptico

pN - Linfonodos Regionais

As categorias pN correspondem às categorias N.

pM - Metástase à Distância

pMX Metástase à distância não pode ser avaliada

- pM0 Não existe metástase à distância
- pM1 Metástase à distância
 - pM1a Medula óssea
 - pM1b Outras localizações

Grupamento por Estádios

Atualmente, nenhum grupamento por estágio é recomendado.

Resumo Esquemático

Retinoblastoma			
T1	Confinado à retina	pT1	Retina, vítreo ou espaço sub-retiniano
T1a	≤ 3 mm; não mais que 1 DD do nervo óptico ou fóvea		
T1b	Mais que T1a		
T2	Tumor intra-ocular com disseminação contígua ao vítreo ou espaço sub-retiniano	pT2	Invasão mínima do nervo óptico/ revestimentos
T2a	Disseminação tumoral mínima ao vítreo/espaço sub-retiniano	pT2a	Nervo óptico até a lâmina crivosa, sem ultrapassá-la
T2b	Disseminação tumoral maciça ao vítreo/espaço sub-retiniano	pT2b	Invasão focal da Coróide
T2c	Doença intra-ocular irrecuperável	pT2c	pT2a e b
T3	Invasão do nervo/revestimentos	pT3	Invasão significativa do nervo/revestimentos
		pT3a	Através da lâmina crivosa; não até a linha de ressecção
		pT3b	Invasão maciça da coróide
		pT3c	pT3a e b
T4/pT4	Extra-ocular		
N1/pN1	Regional		
M1/pM1	À distância	pM1a	Medula óssea
		pM1b	Outras localizações

Sarcoma de Órbita (CID-O C69.6)

Regras para Classificação

A classificação aplica-se apenas aos sarcomas de partes moles e osso.

Deve haver confirmação histológica da doença e divisão dos casos por tipo histológico.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias N Exame físico

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Linfonodos Regionais

Linfonodos regionais são os pré-auriculares, submandibulares e cervicais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor com 15 mm ou menos em sua maior dimensão
T2	Tumor com mais de 15 mm em sua maior dimensão sem invasão do globo ocular ou parede óssea

- T3 Tumor de qualquer tamanho com invasão difusa dos tecidos orbitários e/ou paredes ósseas
- T4 Tumor que invade o globo ocular ou estruturas peri-orbitárias tais como: pálpebras, fossa temporal, cavidade nasal/seios paranasais ou sistema nervoso central

N - Linfonodos Regionais

Veja definições na página 218.

M - Metástase à Distância

Veja definições na página 218.

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

G - Graduação Histopatológica

Veja definições na página 219.

A graduação histopatológica do tumor deve ser informada.

Grupamento por Estádios

Atualmente, nenhum grupamento por estádios é recomendado.

Resumo Esquemático

Sarcoma de Órbita	
T1	$\leq 15\text{mm}$
T2	$> 15\text{ mm}$
T3	Invade tecidos orbitários/paredes ósseas
T4	Invade globo ocular e estruturas peri-orbitárias
N1	Regional

Carcinoma de Glândula Lacrimal (CID-O C69.5)

Regras para Classificação

Deve haver confirmação histológica da doença e divisão dos casos por tipo histológico.

Os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são os seguintes:

Categorias T Exame físico e diagnóstico por imagem

Categorias N Exame físico

Categorias M Exame físico e diagnóstico por imagem

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são os pré-auriculares, submandibulares e cervicais.

TNM - Classificação Clínica

T - Tumor Primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado

T0 Não há evidência de tumor primário

T1 Tumor com 2,5 cm ou menos em sua maior dimensão, limitado à glândula lacrimal

T2 Tumor com mais de 2,5 cm até 5 cm em sua maior dimensão, limitado à glândula lacrimal

- T3 Tumor que invade o periósteo
- T3a Tumor com 5 cm ou menos que invade o periósteo da fossa da glândula lacrimal
- T3b Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão com invasão do periósteo
- T4 Tumor que invade partes moles da órbita, nervo óptico ou globo ocular com ou sem invasão óssea; tumor que se estende além da órbita às estruturas adjacentes, incluindo o cérebro

N - Linfonodos Regionais

Veja definições na página 218.

M - Metástase à Distância

Veja definições na página 218.

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

G - Graduação Histopatológica

- GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado
- G1 Bem diferenciado
- G2 Moderadamente diferenciado; inclui o carcinoma adenóide cístico sem padrão basalóide (sólido)
- G3 Pouco diferenciado; inclui o carcinoma adenóide cístico com padrão basalóide (sólido)
- G4 Indiferenciado

Grupamento por Estádios

Atualmente, nenhum grupamento por estádios é recomendado.

Resumo Esquemático

Carcinoma de Glândula Lacrimal	
T1	$\leq 2,5$ cm, limitado à glândula
T2	$> 2,5$ cm até 5 cm, limitado à glândula
T3	Periósteo
T3a	Periósteo ≤ 5 cm
T3b	Periósteo > 5 cm
T4	Órbita e além desta
N1	Regional

LINFOMA DE HODGKIN

Notas Introdutórias

Atualmente, não é considerado prático propor uma classificação TNM para os linfomas de Hodgkin.

Após o desenvolvimento da classificação de Ann Arbor para o linfoma de Hodgkin, em 1971, o significado de duas importantes observações com maior impacto no estadiamento tem sido apreciado. Primeiro, a doença extra-linfática, se localizada e relacionada à doença linfonodal adjacente, não afeta adversamente a sobrevida dos pacientes. Segundo, a laparotomia com esplenectomia foi introduzida como um método para obter mais informações sobre a extensão da doença dentro do abdome.

Uma classificação por estádios com base em informações de exames histopatológicos do baço e de linfonodos obtidos na laparotomia não pode ser comparada com outra, feita sem tal exploração. Portanto, dois sistemas de classificação são apresentados, um estadiamento clínico (cS)* e outro patológico (pS)*.

* NT: Para guardar fidelidade com o código internacional do sistema TNM, mantiveram-se em Inglês as siglas cS e pS.

Estadiamento Clínico (cS)

Ainda que reconhecido como incompleto, este estadiamento é facilmente realizado e deve ser reproduzível de um centro para outro. É determinado pela história clínica, exame clínico, diagnóstico por imagem, exames hematológicos e pelo laudo da biópsia inicial. A biópsia da medula óssea deve ser feita em

uma área de osso, cuja avaliação clínica ou radiológica, não evidenciou comprometimento.

Comprometimento Hepático

A evidência clínica de envolvimento hepático deve incluir o aumento do fígado e, no mínimo, uma dosagem sérica anormal de fosfatase alcalina e duas provas de função hepática diferentes alteradas, ou uma alteração hepática demonstrada por exame de imagem e uma prova de função hepática alterada.

Comprometimento Esplênico

A evidência clínica de comprometimento esplênico será aceita se existe um aumento palpável do baço confirmado por exame de imagem.

Doença Linfática e Extra-linfática

As estruturas linfáticas são as seguintes:

- Linfonodos
- Anel de Waldeyer
- Baço
- Apêndice
- Timo
- Placas de Peyer

Os linfonodos são agrupados em cadeias e uma ou mais (2, 3 etc.) podem estar comprometidas. O baço é designado por S* e as localizações ou órgãos extra-linfáticos por E.

* NT: Para guardar fidelidade com o código internacional do sistema TNM, manteve-se em Inglês a inicial de baço.

Comprometimento Pulmonar

O comprometimento pulmonar limitado a um lobo, ou a extensão peri-hilar associada com linfadenopatia homolateral, ou derrame pleural unilateral com ou sem comprometimento pulmonar, mas com linfadenopatia hilar, é considerado como doença extra-linfática **localizada**.

Comprometimento Hepático

O comprometimento hepático é sempre considerado como doença extra-linfática **difusa**.

Estadiamento Patológico (pS)

Este estadiamento leva em consideração dados adicionais e tem um maior grau de exatidão. Deve ser aplicado sempre que possível. O sinal + (mais) ou - (menos) deve ser acrescentado aos vários símbolos para os tecidos examinados, dependendo dos resultados do exame histopatológico.

Informação Histopatológica

Esta informação é classificada por símbolos indicando o tecido biopsiado. A seguinte notação é comum para as metástases à distância (ou categorias M1) de todas as localizações classificadas pelo sistema TNM. Entretanto, para compatibilizá-la com a classificação de Ann Arbor, as letras inicialmente utilizadas naquele sistema também estão incluídas.*

Pulmonar	PUL ou L
Medula óssea	MAR ou M ou MO
Óssea	OSS ou O
Pleural	PLE ou P
Hepática	HEP ou H
Peritoneal	PER
Cerebral	BRA ou CER
Supra-renal	ADR
Linfonodal	LYM ou N ou LIN
Pele	SKI ou D ou CUT
Outras	OTH ou OUT

* NT: Para guardar fidelidade com o código internacional do sistema TNM, mantiveram-se em Inglês todas as siglas e iniciais e foram acrescentadas as siglas em português.

Estádios Clínicos (cS)

Estádio I

Comprometimento de uma única cadeia linfonodal (I), ou comprometimento localizado de um único órgão ou localização extra-linfática (I_E).

Estádio II

Comprometimento de duas ou mais cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma (II), ou comprometimento localizado de um único órgão ou localização extra-linfática e seu(s) linfonodo(s) regional(ais) com ou sem comprometimento de outras cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma (II_E).

Nota: O número de cadeias linfonodais acometidas deve ser indicado por um símbolo (p. ex.: II3)

Estádio III

Comprometimento de cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma (III), que pode também ser acompanhado pelo comprometimento localizado de um órgão ou localização extra-linfática relacionada (III_E), ou comprometimento do baço (III_S), ou de ambos (III_{E+S}).

Estádio IV

Comprometimento difuso (multifocal) de um ou mais órgãos extralinfáticos, com ou sem comprometimento linfonodal associado; ou comprometimento isolado de um órgão extralinfático, com comprometimento linfonodal à distância (não regional).

Nota: A localização da doença no Estádio IV é indicado adicionalmente pelas notações listadas acima.

Classificação A e B (Sintomas)

Cada estágio deve ser dividido em A e B, de acordo com a ausência ou presença de sintomas gerais definidos. São eles:

1. Perda inexplicável de mais de 10% do peso corporal habitual, nos seis meses anteriores ao primeiro atendimento

2. Febre inexplicada, com temperatura acima de 38°C
3. Sudorese noturna

Nota: O prurido isolado ou um estado febril de curta duração, associado com uma infecção conhecida, não qualificam para a classificação B.

Estádios Patológicos (pS)

As definições dos quatro estádios seguem os mesmos critérios utilizados para os estádios clínicos, acrescidos das informações adicionais obtidas após a laparotomia. Esplenectomia, biópsia hepática, biópsia de linfonodos e biópsia de medula óssea são mandatórias para o estadiamento patológico. Os resultados dessas biópsias são registrados como indicado anteriormente (veja nas páginas 247 e 248).

Resumo Esquemático

Estádio	Linfoma de Hodgkin	Sub-estádio
Estádio I	Cadeia linfonodal única Localização/órgão extra-linfático único, localizado	I _E
Estádio II	Duas ou mais cadeias linfonodais, mesmo lado do diafragma Local/órgão extra-linfático único, localizado, com seus linfonodos regionais, ± outras cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma	II _E
Estádio III	Cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma ± Local/órgão extra-linfático único, localizado Baço Ambos	III _E III _S III _{E+S}
Estádio IV	Comprometimento difuso ou multifocal de órgão(s) extra-linfático(s) ± linfonodo(s) regional(is); órgão extra-linfático isolado e linfonodos não regionais	
Todos os estádios separados	Sem perda de peso/febre/sudorese Com perda de peso/febre/sudorese	A B

LINFOMAS NÃO HODGKIN

Tal como nos linfomas de Hodgkin, no presente momento não é considerado prático propor-se uma classificação TNM para os linfomas não Hodgkin. Desde que nenhum outro sistema de estadiamento convincente e testado está disponível, a classificação de Ann Arbor é recomendada com as mesmas modificações feitas para os linfomas de Hodgkin (veja páginas 245).

Anexo 2

Relação de Pacientes Estudados

n	Mat	Idade	Sexo	Linf	Cir	G	Borr	Local	Area	Infiltra	Linf	Neural	LinfT	LinfP	pT	pN	pM	pE	Rec	Local	Perit	Linf	Hemato	CED	SED	OV	Sobrevida
1	1419485	65	M	D2	GT	3	3	Médio	14,7	Adiposo	Não	Sim	23	3	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Vivo	30
2	1422856	62	F	D2	GST	3	3	Médio	16	Subserosa	Sim	Não	24	3	21	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	9
3	1422268	82	F	D1	GST	3	3	Distal	41,25	Adiposo	Sim	Sim	46	30	31	3	0	5	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	8
4	1422214	59	M	D1	GST	3	3	Distal	24	Adiposo	Sim	Sim	9	5	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	13
5	1422453	54	F	D1	GT	3	3	Médio/Distal	27,5	Adiposo	Sim	Sim	46	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	33
6	1420506	63	M	D1	GT	3	2	Médio/Distal	123,5	Adiposo	Sim	Não	23	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	30
7	1426004	35	F	D2	GST	3	3	Distal	7	Serosa	Sim	Sim	34	3	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	30
8	1420101	63	F	D1	GST	2	3	Distal	5,4	Serosa	Sim	Não	20	1	30	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	26
9	1423679	53	F	D2	GST	3	3	Distal	8,75	Muscular	Não	Não	37	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	26
10	1422158	70	M	D2	GST	3	3	Médio/Distal	22,5	Adiposo	Sim	Sim	25	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	19
11	1425712	68	M	D2	GT	3	4	Médio	132	Adiposo	Sim	Sim	28	3	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	15
12	1424517	73	F	D1	GST	2	3	Distal	42,5	Adiposo	Sim	Não	14	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	26
13	1424460	63	M	D1	GST	2	2	Médio/Distal	39,9	Adiposo	Sim	Não	29	12	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	12
14	1425949	30	M	D2	GST	3	2	Distal	42,25	Adiposo	Sim	Não	64	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	30
15	1424951	49	F	D2	GST	2	2	Distal	6,5	Serosa	Não	Não	28	7	30	2	0	4	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Óbito	26
16	1426866	61	F	D2	GST	3	2	Distal	31,8	Serosa	Sim	Não	64	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	31
17	1419818	68	F	D2	GT	3	3	Médio	8,96	Muscular	Não	Sim	41	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	32

18	1424629	70	M	D1	GST	3	3	Médio	39,27	Adiposo	Sim	Não	21	12	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	8
19	1426814	43	M	D2	GST	2	3	Distal	11,2	Adiposo	Sim	Não	27	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	24
20	1426837	52	M	D2	GST	3	3	Distal	52	Adiposo	Sim	Sim	21	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	24
21	1424927	65	F	D1	GST	3	2	Médio/Distal	90	Adiposo	Sim	Não	24	8	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	26
22	1424928	74	M	D1	GST	2	3	Médio/Distal	45,5	Adiposo	Sim	Sim	28	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	22
23	1424381	26	F	D2	GST	3	2	Distal	13,2	Muscular	Sim	Não	27	4	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	23
24	1427489	60	F	D2	GT	2	4	Distal	49,5	Adiposo	Sim	Sim	66	26	31	3	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	13
25	1423626	35	F	D2	GT	3	0	Médio/Distal	39	Adiposo	Não	Sim	29	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	27
26	1429201	57	M	D1	GST	3	3	Distal	28	Adiposo	Não	Sim	21	3	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	12
27	1428655	40	M	D2	GST	3	3	Médio/Distal	30,1	Adiposo	Não	Sim	19	7	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	20
28	1383296	74	M	D1	GST	3	2	Distal	135	Jejuno	Sim	Sim	12	1	4	1	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	30
29	1427162	56	F	D2	GST	3	3	Médio	5	Adiposo	Não	Sim	15	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	25
30	1428743	68	M	D1	Esof	3	2	Proximal/Médio	110	Adiposo	Não	Sim	45	4	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	26
31	1426763	72	M	D1	GST	3	3	Distal	14	Adiposo	Sim	Sim	8	6	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	28
32	1427682	67	M	D1	GT	3	3	Médio/Distal	32,5	Adiposo	Sim	Sim	35	4	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	26
33	1428455	60	M	D1	GST	2	2	Distal	22,5	Adiposo	Não	Não	21	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	27
34	1430295	76	M	D2	Esof	2	4	Proximal	64	Adiposo	Sim	Sim	60	25	31	3	0	5	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	11
35	1430370	75	M	D1	GST	2	3	Distal	70	Adiposo	Sim	Não	13	1	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	15
36	1430640	35	M	D1	GST	3	4	Distal	24	Serosa	Não	Sim	35	10	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	26
37	1429866	40	F	D2	GST	3	3	Médio/Distal	10,5	Adiposo	Não	Não	34	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	27
38	1428599	69	M	D2	Esof	2	3	Proximal/Médio	115,5	Adiposo	Não	Não	41	13	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	27

39	1429612	56	M	D1	GT	2	3	Proximal/Médio/Distal	42,5	Adiposo	Sim	Sim	39	13	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	27
40	1432395	59	M	D2	GST	3	3	Médio/Distal	17,5	Muscular	Não	Não	15	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	16
41	1430582	75	F	D1	GST	3	3	Distal	30	Adiposo	Não	Não	8	5	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	23
42	1427984	47	M	D2	GST	3	3	Médio	10,5	Adiposo	Sim	Sim	32	10	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	23
43	1432748	45	F	D1	GST	3	3	Distal	10	Serosa	Não	Sim	25	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	22
44	1433326	81	F	D1	GST	3	3	Distal	24	Adiposo	Sim	Sim	12	9	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	26
45	1432501	72	F	D1	GT	3	3	Proximal/Médio	54	Adiposo	Sim	Sim	60	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	25
46	1432643	24	F	D1	GT	3	3	Distal	18	Adiposo	Não	Sim	31	18	31	3	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	22
47	1432521	67	M	D2	GT	3	4	Médio/Distal	75	Subserosa	Não	Não	42	0	21	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	26
48	1428182	46	M	D1	Esof	3	3	Proximal	15,75	Subserosa	Sim	Sim	21	12	21	2	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	25
49	1431984	59	M	D2	GST	3	2	Médio/Distal	29,64	Adiposo	Sim	Sim	25	2	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	14
50	1432700	46	F	D2	GST	3	3	Distal	19,8	Serosa	Sim	Sim	26	16	30	3	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	12
51	1430195	87	F	D1	GST	2	2	Médio/Distal	53,32	Adiposo	Não	Não	25	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	18
52	1432751	55	F	D2	GST	2	1	Médio/Distal	96	Muscular	Sim	Não	37	10	20	2	0	3	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	16
53	1405518	58	F	D2	GST	3	2	Distal	7	Adiposo	Sim	Sim	45	18	31	3	0	5	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Óbito	7
54	1405414	63	F	D2	GST	3	3	Médio	32,5	Adiposo	Sim	Sim	43	24	31	3	0	5	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Óbito	8
55	2062813	39	F	D2	GST	3	2	Distal	25	Serosa	Sim	Sim	26	10	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	34
56	1404115	71	F	D1	GST	3	2	Distal	71,25	Adiposo	Sim	Sim	50	13	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	38
57	1405983	82	M	D1	GST	2	2	Médio/Distal	100	Adiposo	Não	Não	32	0	31	0	0	2	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	24
58	1406629	61	M	D2	GST	2	2	Distal	8,8	Adiposo	Sim	Não	38	5	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	24
59	1407385	55	M	D2	GST	2	2	Médio/Distal	56	Subserosa	Sim	Não	22	5	21	1	0	2	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	44

60	1407541	72	M	D1	GST	2	2	Distal	64	Adiposo	Não	Não	19	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	42
61	1407958	64	F	D2	GST	3	2	Médio	28	Adiposo	Sim	Sim	39	3	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	41
62	1408044	34	M	D2	GT	2	4	Médio/Distal	33	Cólon	Sim	Sim	31	5	4	1	0	5	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Vivo	34
63	1409563	38	F	D2	GST	3	5	Médio/Distal	24	Serosa	Sim	Sim	30	14	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	42
64	1404104	42	F	D2	GT	3	3	Médio	15	Subserosa	Não	Não	33	9	21	2	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	30
65	1406781	63	M	D1	GT	3	3	Médio	22	Adiposo	Sim	Sim	34	16	31	3	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	10
66	1408898	38	M	D2	GT	3	3	Médio	9,9	Serosa	Sim	Sim	36	11	30	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	41
67	1408559	52	M	D2	GST	3		Distal	33,75	Muscular	Sim	Não	45	9	20	2	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	36
68	1243104	74	M	D1	GST	2	2	Médio	9	Muscular	Sim	Não	27	1	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	39
69	1406178	61	M	D2	GT	3	3	Proximal	10	Serosa	Sim	Sim	38	4	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	42
70	1411509	78	F	D2	GST	3	4	Médio/Distal	30	Serosa	Não	Não	26	15	30	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	31
71	1409967	66	M	D2	GT	3	3	Proximal	28,2	Adiposo	Sim	Sim	39	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	20
72	1410317	60	M	D2	GT	3	3	Proximal/Médio/Distal	60	Adiposo	Sim	Sim	22	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	30
73	1409706	44	M	D2	GST	3	2	Médio/Distal	63,75	Adiposo	Não	Não	27	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	40
74	1406310	67	M	D2	GST	3	3	Distal	26	Muscular	Sim	Sim	47	2	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	42
75	1411863	58	F	D2	GST	3	2	Médio/Distal	36	Adiposo	Sim	Sim	42	11	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	42
76	1407737	71	M	D2	GST	2	3	Distal	12,5	Serosa	Sim	Sim	29	12	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	24
77	1410784	72	M	D1	GST	3		Médio/Distal	32,5	Adiposo	Sim	Sim	12	8	31	2	0	4	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Vivo	42
78	1410710	46	M	D2	GST	3	4	Distal	32	Adiposo	Sim	Sim	64	16	31	3	0	5	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Óbito	27
79	1411118	66	M	D2	GT	3	3	Proximal	66	Adiposo	Sim	Sim	27	7	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	28
80	1413319	78	M	D2	GST	3	4	Médio	63	Adiposo	Sim	Não	26	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	33

81	1402832	80	M	D1	GT	2	3	Proximal	18	Adiposo	Sim	Não	39	4	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	42
82	1411901	64	M	D2	GT	3	4	Proximal/Médio	130	Adiposo	Não	Não	15	8	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Óbito	19
83	1408032	71	F	D1	GT	3	3	Médio/Distal	110	Serosa	Não	Não	24	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	34
84	1409946	64	M	D1	GT	3	4	Médio/Distal	143	Serosa	Sim	Sim	20	12	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	20
85	1412764	46	M	D2	GST	3	3	Distal	10,5	Adiposo	Sim	Sim	25	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	38
86	1412988	40	M	D2	GT	3	4	Distal	97,9	Adiposo	Sim	Sim	28	9	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	29
87	1414689	47	M	D1	Esof	3	3	Proximal	7,5	Adiposo	Sim	Sim	23	3	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	16
88	1414245	51	M	D2	GST	3	3	Distal	8,75	Adiposo	Sim	Sim	39	3	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	29
89	1413696	64	F	D2	GST	3	3	Distal	30,25	Adiposo	Não	Sim	23	1	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	15
90	1407911	68	M	D1	GST	2	2	Médio/Distal	102	Serosa	Sim	Não	19	6	30	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	19
91	1416361	45	M	D2	Esof	2	2	Proximal	80	Adiposo	Sim	Sim	24	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	39
92	1415187	56	M	D2	GST	2	2	Médio	20,7	Adiposo	Sim	Sim	36	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	38
93	1414566	70	M	D1	GST	3	2	Médio/Distal	88	Adiposo	Sim	Sim	17	9	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	37
94	1413833	76	M	D1	GT	2	2	Proximal/Médio	30,25	Adiposo	Sim	Não	28	10	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	9
95	1414187	68	F	D2	GT	3	3	Médio/Distal	30	Adiposo	Sim	Sim	35	9	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	7
96	1416754	67	M	D1	GST	2	3	Distal	119	Adiposo	Sim	Não	26	11	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	29
97	1414654	71	M	D2	GST	2	3	Distal	5,04	Muscular	Sim	Não	16	1	20	1	0	2	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	32
98	1416071	57	M	D2	GST	3	5	Distal	21	Adiposo	Não	Não	56	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	29
99	1239779	80	M	D1	GT	2	3	Proximal	6	Adiposo	Sim	Sim	25	5	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	13
100	1416471	78	F	D1	GST	3	2	Distal	50	Subserosa	Não	Não	19	1	21	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	28
101	1404220	78	F	D1	Esof	3	2	Proximal	10,5	Adiposo	Sim	Sim	44	5	21	1	0	2	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	39

102	1418388	68	F	D1	GST	3	2	Distal	39	Adiposo	Sim	Não	26	7	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	36
103	1418244	69	F	D1	GST	3	3	Distal	30	Subserosa	Sim	Sim	35	5	21	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	35
104	1420425	81	F	D1	GST	3	3	Médio	18	Subserosa	Sim	Não	39	12	21	2	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	6
105	1419278	54	F	D2	GT	3	4	médio/distal	35	Serosa	Não	Sim	44	2	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	36
106	1390102	75	F	D1	GST	3	3	Distal	39	Adiposo	Sim	Não	26	14	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	15
107	1390404	74	F	D2	GST	2	3	Distal	22,5	Adiposo	Sim	Sim	37	8	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	14
108	1392058	44	M	D2	GT	3	1	Proximal	39	Adiposo	Sim	Sim	29	0	21	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	59
109	1391771	68	M	D2	GT	3	3	Proximal/Médio/Distal	180	Adiposo	Sim	Sim	75	33	31	3	0	5	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	41
110	1391176	73	F	D1	GST	3	3	Distal	35	Adiposo	Não	Não	27	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	57
111	1390425	75	F	D1	GST	3	2	Distal	15,75	Adiposo	Sim	Sim	41	26	31	3	0	5	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	36
112	1392177	70	F	D1	GST	3	3	Distal	80	Adiposo	Sim	Não	23	10	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	26
113	1390600	73	F	D2	GST	3	3	Distal	8,75	Muscular	Sim	Sim	52	3	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	52
114	1390850	52	F	D2	GST	2	3	Distal	10	Muscular	Sim	Sim	32	3	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	60
115	1393238	57	M	D2	GT	3	2	Médio	7,5	Adiposo	Não	Sim	27	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	58
116	1391420	72	F	D1	GST	2	2	Distal	45	Adiposo	Não	Não	34	8	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	42
117	1392383	49	M	D1	Esof	2	3	Proximal	42	Serosa	Sim	Não	24	7	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	17
118	1393723	67	F	D1	GT	3	4	Proximal/Médio/Distal	130	Subserosa	Sim	Sim	18	2	21	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	23
119	1394293	68	F	D2	GT	3	2	Médio/Distal	99	Serosa	Sim	Não	18	1	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	49
120	1394115	50	F	D2	GT	3	4	Proximal/Médio	63,75	Adiposo	Não	Sim	53	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	17
121	1393403	54	M	D2	GT	2	2	Proximal	16	Adiposo	Não	Não	30	8	21	2	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	21
122	1396756	78	M	D1	GST	2	2	Distal	45,5	Serosa	Sim	Não	24	2	30	1	0	3	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Óbito	23

123	1393537	73	M	D1	GT	2	1	Proximal	51	Serosa	Não	Não	9	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	54
124	1278488	77	F	D2	GST	3	2	Proximal	15,75	Adiposo	Sim	Não	33	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	55
125	1393862	44	F	D2	GST	2	2	Distal	90	Adiposo	Não	Não	38	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	51
126	1395086	60	M	D2	GT	3	2	Distal	22,75	Serosa	Sim	Sim	60	25	30	3	0	5	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	44
127	1396809	71	F	D2	GST	2		Distal	29,4	Muscular	Não	Não	33	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	47
128	1396340	58	M	D1	GT	2	5	Médio/Distal	59,5	Serosa	Sim	Sim	26	5	30	1	0	3	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	14
129	1395514	53	M	D2	GST	3	3	Distal	29,15	Subserosa	Não	Não	19	7	21	2	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	26
130	1396171	74	M	D1	GST	2	1	Distal	30	Muscular	Não	Não	8	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	40
131	1396736	54	F	D2	GST	2	2	Médio	25,5	Subserosa	Sim	Não	47	1	21	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	55
132	1398072	44	F	D2	GST	3	3	Distal	21	Serosa	Não	Não	32	5	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	54
133	1398141	81	M	D1	GST	3	3	Distal	45,5	Subserosa	Não	Não	19	13	21	2	0	3	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	7
134	1398845	52	M	D2	GST	3	3	Distal	33	Adiposo	Sim	Sim	52	19	31	3	0	5	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	15
135	1398129	43	F	D2	GST	3	3	Distal	7,5	Serosa	Não	Não	23	2	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	53
136	1398866	79	M	D1	GST	2	3	Distal	25	Adiposo	Não	Não	20	11	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	24
137	1396963	66	M	D1	GT	3	3	Proximal	99,75	Fígado	Sim	Não	26	0	4	0	0	4	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	21
138	1400411	40	M	D2	GST	3	2	Distal	30	Muscular	Sim	Não	50	1	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	13
139	1401560	70	F	D2	GST	3	3	Distal	10,5	Muscular	Sim	Sim	22	5	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	39
140	1394395	46	F	D1	GT	3	3	Distal	21	Adiposo	Sim	Não	35	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	19
141	1298641	75	M	D2	GST	3	2	Distal	6	Adiposo	Sim	Sim	34	30	31	3	0	5	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	16
142	1400905	66	M	D2	GST	2	3	Distal	28	Serosa	Sim	Não	22	0	30	0	0	2	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	23
143	1402721	47	F	D2	GST	3	3	Distal	8	Muscular	Sim	Não	19	2	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	48

144	1402342	68	F	D1	GST	3	2	Médio	20	Adiposo	Não	Sim	16	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	49
145	1402285	46	M	D1	GST	3	3	Distal	2,5	Muscular	Sim	Não	11	4	20	1	0	2	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	33
146	1403926	41	M	D2	GST	2	2	Médio	4,5	Muscular	Sim	Sim	12	1	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	45
147	1403788	65	M	D2	GST	2	3	Distal	12	Muscular	Não	Não	20	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	45
148	1375839	62	F	D2	GST	3	2	Distal	15,05	Serosa	Não	Não	42	7	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	55
149	1375956	48	F	D1	GST	2	2	Médio	3,75	Serosa	Não	Não	27	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	67
150	1376804	66	F	D2	Esof	2	3	Proximal	48	supra-renal esquerda	Sim	Não	20	1	4	1	0	5	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	27
151	1377895	75	F	D1	GST	3	2	Distal	16,5	Serosa	Sim	Sim	33	9	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	22
152	1376502	64	F	D1	GST	3	3	Distal	14	Adiposo	Sim	Sim	17	2	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	39
153	1376333	77	F	D1	GST	3	2	Distal	14	Adiposo	Sim	Sim	17	2	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	50
154	1377445	72	F	D1	GST	2	2	Distal	30	Adiposo	Sim	Não	19	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	19
155	1376606	56	F	D1	GST	3	4	Médio/Distal	29,25	Serosa	Não	Sim	5	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	65
156	1376271	51	M	D1	GT	3	2	Distal	45	Adiposo	Sim	Não	20	10	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	7
157	1377512	50	F	D2	GST	3	3	Distal	18	Muscular	Não	Sim	28	11	20	2	0	3	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	9
158	1375628	44	M	D2	Esof	2	3	Proximal	90	Adiposo	Não	Sim	40	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	65
159	1377221	62	F	D2	GT	3	2	Médio/Distal	35	Serosa	Não	Sim	32	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	69
160	1377787	69	M	D2	GT	3	3	Proximal	63	Pâncreas	Não	Sim	67	0	4	0	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	15
161	1379625	64	F	D1	GST	3	3	Médio	10,5	Adiposo	Sim	Sim	18	6	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	65
162	1379648	68	M	D1	Esof	2	3	Proximal	8,75	Adiposo	Sim	Sim	11	10	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Óbito	29
163	1377498	78	F	D2	GT	3	3	Proximal	18	Adiposo	Não	Não	32	3	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	68
164	1381370	66	M	D1	GT	3	2	Proximal	37,5	Adiposo	Sim	Sim	24	9	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	69

165	1379301	69	M	D2	GT	2	3	Distal	40	Adiposo	Sim	Sim	26	8	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	17
166	1380939	57	F	D2	GST	2	2	Distal	48,75	Adiposo	Sim	Não	29	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	63
167	1376912	48	F	D2	GST	2	3	Distal	8,75	Adiposo	Não	Sim	25	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	66
168	2061535	52	F	D2	GST	3	3	Médio	2	Serosa	Não	Sim	22	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	23
169	1379295	60	M	D2	GT	3		Médio/Distal	14	Muscular	Não	Não	26	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	62
170	1380241	73	F	D1	GST	2	2	Médio/Distal	66	Adiposo	Não	Sim	16	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	63
171	2017399	60	F	D2	Esof	2	2	Proximal	31,5	Adiposo	Sim	Não	32	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	59
172	1380419	73	F	D1	GST	2	3	Distal	63,75	Serosa	Sim	Não	12	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	34
173	1381754	47	M	D2	GST	2		Médio/Distal	49	Serosa	Não	Não	21	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	64
174	1383837	40	F	D2	GST	3	3	Distal	6	Muscular	Sim	Não	27	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	65
175	1384670	39	F	D2	GST	3	3	Distal	19,95	Serosa	Não	Sim	32	5	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	50
176	1382833	85	F	D2	Esof	3	3	Proximal	38,5	Adiposo	Sim	Sim	13	3	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	23
177	1383623	41	M	D1	GST	2	1	Distal	76,5	Adiposo	Sim	Não	27	3	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Vivo	55
178	1383544	44	F	D2	GST	3	3	Médio	30	Adiposo	Sim	Sim	35	9	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	60
179	1385517	45	F	D1	GST	3		Distal	2,25	Muscular	Não	Não	7	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	56
180	1386545	50	F	D2	GT	3	3	Médio	22,5	Adiposo	Não	Não	28	32	31	3	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	63
181	1384695	52	F	D2	GT	3	4	Proximal/Médio/Distal	32	Adiposo	Não	Não	29	13	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	33
182	1271066	44	M	D2	GST	3	2	Distal	76	Adiposo	Sim	Sim	31	10	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	43
183	1384916	70	F	D1	GST	3	3	Médio/Distal	36	Adiposo	Sim	Sim	10	7	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	31
184	1385437	48	M	D2	GST	2	2	Distal	15,75	Adiposo	Não	Sim	21	9	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	10
185	1367418	48	M	D2	GST	3	3	Distal	12	Serosa	Não	Não	35	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	56

186	1366983	65	M	D2	GST	2	3	Distal	12,15	Muscular	Não	Não	46	0	20	0	0	1	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Óbito	13
187	1386398	77	M	D1	GST	2	3	Distal	34	Subserosa	Não	Não	33	4	21	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	59
188	1387179	50	F	D2	GT	3	3	Médio/Distal	44	Adiposo	Sim	Sim	43	38	31	3	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	9
189	1387403	37	F	D1	Esof	3	2	Proximal	15,75	Adiposo	Sim	Sim	54	43	31	3	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	60
190	1387129	74	F	D1	GST	3	3	Distal	39,9	Serosa	Não	Sim	33	7	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	55
191	1387167	66	M	D2	GST	3	4	Médio/Distal	15,75	Adiposo	Sim	Sim	40	5	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	56
192	1388244	60	F	D2	GT	2	2	Proximal/Médio/Distal	22	Subserosa	Sim	Sim	46	5	21	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	51
193	1387410	55	F	D1	GT	3	2	Distal	21	Muscular	Não	Não	16	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	60
194	1387455	53	M	D2	GST	3	3	Distal	38,5	Serosa	Não	Sim	15	5	30	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	39
195	1390094	57	M	D2	GST	2	3	Distal	18	Adiposo	Sim	Não	22	4	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	14
196	1390727	67	F	D2	GST	2	3	Médio/Distal	10,5	Serosa	Não	Não	15	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	60
197	1356411	48	M	D2	Esof	3	2	Proximal	168,75	Adiposo	Não	Sim	32	5	31	1	0	3	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	17
198	1323552	66	M	D2	GT	3	3	Proximal	40	Adiposo	Sim	Sim	37	11	21	2	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	12
199	1360186	80	M	D2	GT	2	3	Proximal	27,5	Adiposo	Sim	Não	48	7	21	2	0	3	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	36
200	1359900	72	F	D2	GST	2	2	Distal	22	Muscular	Não	Não	47	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	82
201	1358664	31	F	D2	GST	3	3	Médio/Distal	18,9	Adiposo	Não	Sim	28	6	31	1	0	3	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	37
202	1359908	62	M	D2	GST	2	2	Distal	30,1	Adiposo	Não	Sim	12	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	40
203	1359467	55	M	D2	GST	2	3	Distal	15,75	Serosa	Não	Sim	25	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	82
204	1361168	75	F	D2	GT	3	5	Médio/Distal	22	Adiposo	Sim	Sim	35	17	31	3	0	5	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	13
205	1362485	62	M	D2	GST	3	0	Médio	27	Serosa	Não	Não	37	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	73
206	1356188	68	F	D2	GST	3	4	Médio/Distal	120	Adiposo	Sim	Sim	36	1	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	27

207	1362275	52	M	D2	Esof	2	3	Proximal/Médio/Distal	47,5	Adiposo	Sim	Não	48	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	72
208	1362222	47	M	D2	GST	3	3	Médio	15	Serosa	Sim	Sim	40	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	7
209	1363248	78	F	D2	GT	2	2	Distal	63	Adiposo	Não	Não	37	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	47
210	1365668	58	F	D1	GST	2	3	Distal	30	Adiposo	Não	Sim	23	5	31	1	0	3	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Vivo	79
211	1358966	48	M	D1	GST	3	3	Médio/Distal	10,75	Muscular	Sim	Sim	6	1	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	48
212	1362466	57	M	D2	Esof	3	3	Proximal	35	Adiposo	Sim	Não	17	4	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	75
213	1366545	63	F	D2	GST	3	3	Distal	33	Adiposo	Não	Sim	23	1	31	1	0	3	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	34
214	1364829	69	M	D2	GT	3	3	Distal	56	Adiposo	Sim	Sim	37	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	63
215	1366331	74	M	D2	GST	2	3	Distal	56	Adiposo	Sim	Sim	48	7	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	6
216	1366644	52	F	D2	GST	3	3	Distal	26,25	Adiposo	Não	Sim	31	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	29
217	1367044	64	F	D2	GT	3	3	Proximal	10,5	Muscular	Sim	Sim	33	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	68
218	1368899	41	M	D2	GST	2	2	Distal	16,25	Adiposo	Não	Não	27	6	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	10
219	1261540	64	M	D2	GST	2	2	Distal	10,5	Serosa	Não	Não	24	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	67
220	1371024	31	M	D2	GST	3	0	Médio/Distal	10,5	Muscular	Não	Sim	53	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	57
221	1369724	72	M	D2	GT	3	3	Proximal	24	Adiposo	Sim	Não	40	5	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	73
222	1372744	53	M	D2	GST	3	3	Médio/Distal	39	Adiposo	Não	Sim	36	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	56
223	1370757	61	F	D2	GST	2	3	Distal	33	Adiposo	Sim	Sim	34	3	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	53
224	1372575	74	M	D2	GST	2	3	Médio	10	Serosa	Sim	Sim	17	7	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	49
225	1376190	57	M	D2	GST	2	2	Distal	27,5	Serosa	Sim	Não	63	5	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	55
226	305035	45	F	D2	GST	3		Distal	12	Muscular	Não	Sim	21	0	20	0	0	1	Sim	Não	Não	Não	Não	sim	Não	Vivo	80
227	304009	69	M	D1	GST	2	3	Distal	25	Serosa	Sim	Não	7	2	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	26

228	228798	62	M	D2	GST	2		Médio	4	Adiposo	Não	Não	44	5	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	62
229	302051	76	F	D2	GST	2	3	Distal	22	Muscular	Não	Não	48	1	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	51
230	307082	63	M	D2	GST	2	4	Distal	38,4	Adiposo	Não	Sim	37	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	80
231	308813	62	F	D2	GT	3	4	Proximal/Médio	103,5	Serosa	Sim	Sim	87	25	30	3	0	5	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	22
232	306840	68	M	D2	GST	2	3	Médio/Distal	30	Adiposo	Sim	Não	34	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	25
233	310941	46	F	D2	GT	3	4	Proximal/Médio/Distal	80	Adiposo	Não	Sim	31	16	31	3	0	5	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	12
234	309170	61	F	D2	GST	2	3	Distal	5	Adiposo	Sim	Sim	37	6	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	21
235	311597	60	M	D2	GST	3	3	Médio/Distal	12	Adiposo	Sim	Sim	43	7	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	15
236	314316	65	M	D2	GST	3	2	Médio	8,75	Adiposo	Sim	Sim	54	3	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	28
237	311678	68	F	D2	GST	2		Médio/Distal	17,5	Muscular	Não	Não	39	0	20	0	0	1	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	47
238	308191	59	M	D2	GST	1		Distal	4	Muscular	Não	Não	27	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	73
239	314970	42	M	D2	GST	3	4	Médio/Distal	38,5	Adiposo	Não	Sim	49	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	71
240	308085	88	F	D2	GST	2	2	Distal	71,5	Adiposo	Não	Não	7	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	70
241	315431	72	M	D2	GST	3	3	Médio/Distal	18	Muscular	Não	Sim	33	0	20	0	0	1	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Vivo	41
242	1308110	64	M	D2	GST	2	5	Distal	35	Adiposo	Sim	Sim	20	5	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	70
243	1316757	44	F	D2	GST	3	2	Médio/Distal	12	Adiposo	Não	Não	38	6	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	9
244	1315491	73	M	D2	GST	2	3	Distal	10	Muscular	Não	Sim	39	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	75
245	1317352	71	F	D2	GST	3	3	Médio/Distal	30	Muscular	Sim	Sim	20	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	74
246	1319282	66	M	D2	GST	3	3	Distal	6,4	Muscular	Não	Não	23	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	70
247	1318855	65	F	D2	GST	3	2	Médio/Distal	130	Adiposo	Sim	Não	48	7	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	66
248	1318016	65	M	D1	GST	3	3	Médio	9	Adiposo	Sim	Sim	21	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	66

249	1316994	74	M	D2	GT	2	4	Proximal/Médio/Distal	130	Serosa	Sim	Não	67	8	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	33
250	1318274	64	M	D2	GST	2	2	Médio/Distal	33,75	Adiposo	Sim	Não	44	2	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Óbito	35
251	1320032	42	F	D2	GST	3	2	Distal	18	Muscular	Sim	Sim	51	3	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	68
252	1320201	60	M	D2	GST	2	2	Médio/Distal	14,8	Serosa	Sim	Não	48	0	30	0	0	2	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	42
253	1321173	69	F	D2	GST	2		Distal	10	Muscular	Não	Sim	39	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	65
254	1323407	48	F	D2	GST	3	3	Médio/Distal	9,24	Adiposo	Sim	Sim	40	3	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	32
255	1321013	64	M	D2	GT	3	1	Proximal	26	Muscular	Não	Sim	44	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	72
256	1323151	50	M	D2	GST	3	3	Distal	36	Muscular	Não	Não	47	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	55
257	1322889	31	M	D2	GT	3	3	Proximal	27,5	Adiposo	Sim	Sim	54	11	21	2	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	55
258	1355165	64	M	D2	GST	1		Médio/Distal	15	Muscular	Não	Não	36	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	55
259	1322681	62	F	D2	GT	3	1	Médio/Distal	72	Serosa	Sim	Não	28	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	47
260	290335	65	F	D1	GST	3	3	Proximal	20,21	Pâncreas	Sim	Sim	38	6	4	1	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	103
261	287555	69	F	D1	GST	2	3	Distal	30	Adiposo	Não	Sim	27	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	62
262	291377	65	M	D2	GT	3	4	Proximal/Médio/Distal	81	Adiposo	Sim	Sim	62	27	31	3	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	22
263	291561	54	M	D2	GST	2	3	Médio/Distal	12,9	Adiposo	Sim	Sim	56	5	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	91
264	291123	46	M	D2	GST	3	3	Distal	10	Serosa	Não	Sim	47	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	65
265	287560	49	F	D2	GST	2	3	Médio	18	Muscular	Sim	Não	33	10	20	2	0	3	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	22
266	291247	58	M	D2	GST	3	2	Distal	88	Adiposo	Não	Não	29	0	31	0	0	2	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	57
267	291383	55	F	D2	GT	2	2	Médio/Distal	20,35	Adiposo	Não	Não	35	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	52
268	292676	63	M	D2	GST	2	2	Distal	17,1	Muscular	Sim	Não	35	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	93
269	294025	43	M	D2	GST	3	3	Distal	27	Adiposo	Sim	Não	26	7	31	2	0	4	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	32

270	294908	71	M	D2	GST	2	3	Médio/Distal	21	Serosa	Sim	Não	12	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	37
271	295526	54	M	D2	GST	3	3	Médio/Distal	24	Adiposo	Sim	Sim	27	12	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	92
272	295306	61	F	D1	GT	3	3	Proximal/Médio/Distal	85,5	Adiposo	Não	Sim	31	8	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	26
273	232061	70	M	D2	GT	3	2	Proximal	13,5	Adiposo	Sim	Não	28	6	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	47
274	296458	73	M	D2	GST	3	3	Distal	42	Adiposo	Não	Sim	27	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	76
275	297044	65	M	D2	GST	2	3	Proximal	13,5	Adiposo	Sim	Sim	35	5	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	57
276	296987	68	M	D2	GT	2		Proximal	18	Muscular	Não	Não	55	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	78
277	296852	61	M	D2	GST	3		Médio/Distal	37,5	Muscular	Não	Não	24	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	103
278	296036	63	M	D2	GT	2	3	Médio	22	Adiposo	Não	Não	18	1	21	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	94
279	294406	61	F	D2	GT	3	3	Proximal/Médio	22,5	Serosa	Não	Não	51	1	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	99
280	296823	65	F	D1	GST	2	3	Médio/Distal	27,5	Adiposo	Sim	Não	36	25	31	3	0	5	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	26
281	295903	68	M	D2	GT	2	2	Proximal/Médio	91	Adiposo	Não	Não	34	1	31	1	0	3	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	26
282	298191	63	F	D2	GST	3	2	Distal	12	Adiposo	Não	Sim	11	0	31	0	0	2	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	78
283	297603	61	M	D2	GST	2	3	Distal	24	Adiposo	Não	Não	40	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	77
284	297522	63	M	D1	GST	3	3	Médio/Distal	52,5	Adiposo	Não	Não	21	9	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	13
285	297987	79	M	D2	GT	3	1	Proximal/Médio/Distal	18	Adiposo	Não	Sim	55	6	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	20
286	297955	70	F	D2	GST	3	5	Distal	60	Adiposo	Não	Não	28	0	31	0	0	2	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	14
287	299271	47	F	D2	GT	3	4	Proximal/Médio/Distal	24	Adiposo	Não	Sim	41	22	31	3	0	5	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	11
288	302803	36	F	D1	GST	3	3	Distal	42	Adiposo	Não	Sim	19	9	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	18
289	301188	47	M	D2	GST	2	3	Distal	7,5	Serosa	Sim	Sim	28	0	30	0	0	2	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	44
290	303700	74	M	D1	GST	3	3	Distal	11,2	Adiposo	Sim	Sim	18	2	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	47

291	299979	82	F	D1	GST	3	3	Distal	20	Serosa	Sim	Sim	5	2	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	97
292	300184	48	M	D1	GST	2	3	Distal	25	Adiposo	Não	Não	10	6	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	8
293	296933	46	M	D2	GT	3	2	Proximal/Médio	63	Adiposo	Sim	Não	64	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	10
294	301736	49	M	D2	GST	2	3	Distal	31,5	Adiposo	Sim	Sim	43	7	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	26
295	301829	54	F	D2	GST	3	3	Médio/Distal	149,5	Adiposo	Sim	Sim	61	41	31	3	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	18
296	298996	76	M	D2	GST	2	5	Médio	48	Adiposo	Sim	Sim	55	9	31	2	0	4	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	26
297	301657	72	M	D2	Esof	2	2	Proximal	15	Adiposo	Sim	Sim	35	1	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	21
298	299228	36	F	D2	GT	3	3	Proximal	4,5	Serosa	Não	Não	42	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	75
299	300164	28	M	D2	GST	2	3	Médio/Distal	30	Adiposo	Sim	Sim	42	10	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	43
300	304239	66	F	D2	GT	3	5	Proximal/Médio/Distal	70	Serosa	Não	Sim	40	6	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	86
301	301149	41	F	D2	GST	3	3	Médio/Distal	7,5	Muscular	Sim	Sim	33	6	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	98
302	304814	76	F	D2	GST	3		Distal	32	Muscular	Sim	Não	45	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	65
303	304238	63	M	D2	GT	2	2	Proximal	60	Adiposo	Não	Não	49	3	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	97
304	300982	74	M	D2	GT	2	3	Proximal	38,5	Serosa	Não	Não	35	3	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	70
305	304352	47	F	D2	GST	2	2	Distal	11,25	Adiposo	Sim	Não	50	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	84
306	302661	61	F	D2	GT	3	3	Proximal	24,75	Adiposo	Sim	Sim	24	12	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	15
307	271846	65	M	D2	GST	3	2	Distal	15,75	Adiposo	Sim	Não	37	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	112
308	273201	54	m	D2	GT	2	2	Proximal/Médio/Distal	56	Adiposo	Sim	Não	35	1	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	19
309	275870	62	f	D2	GST	2	2	Médio/Distal	6	Adiposo	Não	Sim	26	0	31	0	0	2	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	14
310	274753	48	m	D2	GT	3	5	Médio	35	Serosa	Sim	Não	21	1	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	72
311	274983	69	f	D2	GT	2	3	Médio/Distal	42	Adiposo	Sim	Sim	32	8	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	75

312	274487	74	m	D2	GST	2	2	Distal	48	Muscular	Não	Não	24	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	104
313	274984	78	m	D2	GT	2	3	Médio	26,25	Adiposo	Não	Sim	48	3	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	115
314	277440	45	f	D2	Esof	2	2	Proximal	35	Adiposo	Sim	Não	32	6	21	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	114
315	277165	56	f	D2	GST	2	2	Distal	32,5	Serosa	Não	Não	43	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	60
316	275840	62	f	D2	GST	2	1	Proximal/Médio	19,25	Serosa	Sim	Não	35	4	30	1	0	3	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	91
317	276294	70	M	D2	GST	2	2	Distal	14	Adiposo	Não	Não	48	2	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	9
318	276331	58	M	D2	GT	3	4	Proximal/Médio/Distal	264	Adiposo	Não	Sim	21	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	47
319	277327	78	F	D2	Esof	3	3	Proximal	20	Adiposo	Não	Sim	29	7	21	2	0	3	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	10
320	281066	40	M	D2	GST	3	3	Distal	3,75	Serosa	Sim	Sim	43	3	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	84
321	280982	64	m	D2	GST	2	1	Médio	46,75	Adiposo	Não	Não	45	0	31	0	0	2	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	114
322	282110	79	m	D2	GT	3	4	Proximal/Médio	49	Adiposo	Sim	Sim	33	11	21	2	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	36
323	281758	68	m	D2	GT	3	4	Médio/Distal	180	Adiposo	Não	Não	69	15	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	64
324	277595	52	m	D2	Esof	2	3	Proximal	20	Adiposo	Não	Sim	33	1	21	1	0	2	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	45
325	280052	54	F	D2	GT	3	3	Médio	14	Adiposo	Sim	Sim	46	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	32
326	280055	65	M	D2	Esof	2	3	Proximal	6	Adiposo	Não	Sim	19	7	21	2	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	13
327	281304	40	F	D2	GT	3	3	Proximal/Médio/Distal	44	Adiposo	Sim	Sim	51	14	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	108
328	282406	74	M	D2	GST	2	3	Distal	12,4	Serosa	Sim	Sim	29	13	30	2	0	4	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	20
329	277691	70	M	D2	GST	2	2	Distal	15,75	Adiposo	Não	Não	42	3	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	76
330	280018	73	M	D2	GST	2	3	Distal	19,25	Serosa	Sim	Sim	24	3	30	1	0	3	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Óbito	64
331	283180	65	M	D2	GST	2	3	Distal	28	Adiposo	Sim	Sim	43	4	31	1	0	3	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	51
332	282048	73	M	D2	GT	2	2	Proximal/Médio/Distal	117	Adiposo	Não	Não	43	1	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	25

333	276324	47	M	D2	GST	3	3	Distal	5	Muscular	Não	Não	30	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	83
334	283473	62	M	D2	GT	3	1	Proximal/Médio	35	Serosa	Sim	Não	44	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	19
335	284372	41	M	D2	GT	3	3	Médio/Distal	45,5	Adiposo	Sim	Sim	31	11	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	40
336	285028	56	F	D1	GST	2	3	Distal	36	Adiposo	Sim	Sim	20	7	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	57
337	288836	54	M	D2	GST	3	2	Distal	36	Adiposo	Sim	Não	37	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	96
338	287158	58	F	D2	GST	2	3	Distal	24	Adiposo	Sim	Não	25	12	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	95
339	288244	42	M	D2	GST	2	2	Médio/Distal	20	Muscular	Sim	Sim	43	5	20	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	64
340	289090	68	M	D2	GST	2	2	Distal	41,58	Adiposo	Não	Não	44	18	31	3	0	5	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	12
341	286750	71	F	D2	GT	3	3	Médio	8,75	Adiposo	Não	Sim	41	13	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	66
342	291095	54	M	D2	GST	3	2	Médio/Distal	82,56	Adiposo	Sim	Não	46	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	91
343	287222	42	F	D2	GT	3	3	Proximal	3,75	Muscular	Sim	Sim	27	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	94
344	265590	67	F	D2	GST	2	2	Médio/Distal	143	Adiposo	Não	Não	29	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	87
345	266922	31	F	D2	GST	3		Distal	7,4	Serosa	Não	Não	20	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	112
346	266674	50	M	D2	GST	3	2	Distal	10,5	Adiposo	Sim	Sim	44	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	97
347	267532	86	M	D1	GST	3	2	Distal	48	Adiposo	Sim	Sim	16	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	21
348	265058	60	F	D1	GST	3	4	Médio/Distal	54	Muscular	Não	Não	15	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	84
349	265465	45	F	D1	GT	3	4	Distal	28	Adiposo	Sim	Sim	18	6	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	25
350	264734	67	M	D2	GST	3	3	Distal	65	Serosa	Sim	Sim	31	6	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	26
351	267350	43	M	D2	GT	3	4	Cárdia	36	Adiposo	Não	Não	36	18	31	3	0	5	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	35
352	263664	61	M	D2	GST	2	3	Distal	9	Muscular	Sim	Não	41	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	74
353	268998	64	M	D1	GST	2	3	Distal	24,75	Adiposo	Sim	Sim	15	7	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	70

354	268712	77	M	D2	GT	2	2	Cárdia	30	Serosa	Não	Não	53	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	83
355	269025	63	F	D2	GST	2	2	Médio/Distal	80	Adiposo	Não	Não	40	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	110
356	269049	67	M	D2	Esof	2	3	Cárdia	45,5	Adiposo	Sim	Sim	34	4	21	1	0	2	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	19
357	271008	71	M	D1	GST	3	4	Proximal/Médio	42	Adiposo	Não	Sim	15	1	31	1	0	3	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	24
358	271040	34	F	D2	GT	3	4	Proximal/Médio/Distal	130	Adiposo	Sim	Sim	65	18	31	3	0	5	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	6
359	269263	63	M	D2	GST	2	3	Distal	30	Adiposo	Sim	Sim	22	3	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	69
360	271029	70	F	D2	GST	3	4	Distal	45,5	Serosa	Não	Sim	21	14	30	2	0	4	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	23
361	272533	50	F	D2	GST	2	4	Distal	31,2	Adiposo	Sim	Sim	27	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	21
362	272727	52	M	D2	GST	3	2	Distal	51,59	Adiposo	Sim	Sim	33	3	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	68
363	271485	74	F	D2	GST	3	2	Distal	48	Adiposo	Sim	Sim	52	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	61
364	272569	72	M	D2	GT	3	4	Proximal/Médio/Distal	40	Adiposo	Sim	Não	38	7	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	112
365	273652	49	M	D2	GST	3	3	Distal	8	Serosa	Não	Não	14	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	114
366	189913	68	M	D2	GT	2	2	Médio	16	Muscular	Não	Não	68	0	20	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	69
367	272728	60	F	D2	GST	3	3	Médio	7,5	Serosa	Sim	Sim	37	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	105
368	1400604	68	M	D1	GT	2	2	Proximal	21	Serosa	Não	Não	39	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	38
369	1414993	84	F	D1	GST	2	2	Distal	22,75	Serosa	Não	Não	27	5	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	33
370	1391738	45	F	D1	GT	3	4	Proximal	110,5	Serosa	Não	Sim	28	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	57
371	1389793	84	M	D1	GST	3	2	Médio	37,05	Serosa	Sim	Não	21	0	30	0	0	2	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	14
372	1396362	39	M	D1	GST	2	2	Distal	8,75	Serosa	Sim	Sim	37	7	30	2	0	4	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	27
373	1397007	62	F	D1	GST	2	3	Distal	27,5	Serosa	Sim	Não	18	8	30	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Vivo	14
374	1398706	47	M	D2	GST	2	2	Médio	18	Serosa	Sim	Sim	38	13	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	54

375	1398995	41	M	D1	Esof	3	3	Proximal	39	Serosa	Sim	Sim	26	7	30	2	0	4	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Óbito	25
376	1400905	66	M	D2	GST	2	3	Distal	28	Serosa	Sim	Não	22	0	30	0	0	2	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	23
377	1381754	47	M	D2	GST	2		Médio/Distal	49	Serosa	Não	Não	21	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	64
378	1382321	60	M	D2	Esof	3		Proximal	42	Serosa	Sim	Sim	39	9	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	66
379	1385626	65	M	D2	GT	3	2	Proximal/Médio/Distal	168	Serosa	Não	Não	37	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	63
380	1389499	47	M	D1	GT	2	2	Médio	48,75	Serosa	Não	Sim	43	6	30	1	0	3	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	24
381	1361058	53	F	D2	GST	2	3	Distal	1,8	Serosa	Sim	Não	20	0	30	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	45
382	1220818	71	M	D1	GST	2	5	Médio/Distal	90	Serosa	Sim	Sim	22	4	30	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	46
383	275840	62	f	D2	GST	2	1	Proximal/Médio	19,25	Serosa	Sim	Não	34	4	30	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	91
384	271496	68	M	D2	GST	2	2	Médio/Distal	48	Serosa	Sim	Não	30	2	30	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	54
385	269424	68	F	D2	GST	3	4	Distal	27,5	Serosa	Não	Sim	47	12	30	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	74
386	1422856	62	F	D2	GST	3	3	Médio	16	Subserosa	Sim	Não	24	3	21	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	9
387	1298191	69	F	D1	GST	3	2	Distal	12	Adiposo	Sim	Sim	13	0	31	0	0	2	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	10
388	1422268	82	F	D2	GST	3	3	Distal	41,25	Adiposo	Sim	Sim	46	30	31	3	0	5	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	8
389	1422212	60	F	D2	GT	3	3	Proximal	5,25	Adiposo	Sim	Sim	48	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	32
390	1425811	35	M	D2	Esof	3	3	Proximal	39	Adiposo	Sim	Sim	24	7	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	10
391	1287499	78	M	D1	GT	3	4	Médio/Distal	85,5	Adiposo	Sim	Sim	16	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	28
392	1427162	56	F	D2	GST	3	3	Médio	5	Adiposo	Não	Sim	15	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	25
393	1428743	68	M	D1	Esof	3	2	Proximal/Médio	110	Adiposo	Não	Sim	45	4	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	26
394	1432313	47	M	D2	GT	3	3	Proximal/Médio/Distal	132	Adiposo	Sim	Sim	18	1	31	1	0	3	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Vivo	17
395	1432969	79	M	D1	GST	2	2	Distal	18,9	Adiposo	Sim	Sim	16	1	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Vivo	23

396	1407381	59	M	D2	GST	3	2	Distal	10,5	Adiposo	Sim	Não	67	6	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	44
397	1406370	68	M	D1	GST	3	3	Distal	16	Adiposo	Sim	Não	17	11	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	14
398	1406703	52	M	D1	GST	3	3	Médio	67,5	Adiposo	Não	Sim	15	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	44
399	1407482	50	F	D2	GST	3	3	Distal	7,5	Adiposo	Sim	Sim	25	5	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	42
400	1409967	66	M	D2	GT	3	3	Proximal	28,2	Adiposo	Sim	Sim	39	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	19
401	1413610	66	M	D1	GST	3	3	Médio/Distal	50	Adiposo	Não	Sim	38	8	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	21
402	1417399	59	M	D2	GST	3	3	Distal	24,75	Adiposo	Sim	Sim	29	14	31	2	0	4	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	16
403	1393845	57	M	D2	GST	2	5	Distal	30	Adiposo	Não	Sim	37	0	31	0	0	2	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	45
404	1396736	54	F	D2	GST	2	2	Médio	25,5	Subserosa	Sim	Não	47	1	21	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	55
405	1399580	45	F	D2	GST	3	2	Distal	35	Adiposo	Sim	Sim	30	27	31	3	0	5	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	14
406	1401782	77	F	D1	GT	3	3	Proximal/Médio/Distal	110	Adiposo	Não	Sim	24	0	31	0	0	2	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	34
407	1405943	49	F	D2	GST	3	2	Médio/Distal	120	Adiposo	Sim	Sim	32	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	48
408	1405479	67	F	D2	GST	3	3	Distal	26	Adiposo	Sim	Sim	38	4	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	12
409	1378062	62	F	D1	Esof	3	2	Proximal	28	Adiposo	Sim	Sim	25	16	31	3	0	5	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	10
410	1379795	71	F	D2	GST	2	2	Médio/Distal	80,75	Adiposo	Não	Não	21	0	31	0	0	2	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	34
411	1382126	34	M	D1	Esof	2	3	Proximal/Médio	66,5	Adiposo	Sim	Sim	19	6	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	19
412	1383842	39	F	D1	GST	3	3	Médio/Distal	63	Adiposo	Não	Sim	8	3	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	40
413	1386023	68	F	D1	GST	2	2	Médio/Distal	35,75	Subserosa	Sim	Sim	18	0	21	0	0	1	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	11
414	2054709	79	F	D1	GST	2	2	Distal	38,5	Adiposo	Sim	Sim	15	5	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	47
415	1357057	49	M	D2	GT	2	2	Proximal/Médio	70	Adiposo	Não	Sim	19	3	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	65
416	1357769	53	F	D2	GST	3	4	Médio/Distal	42	Adiposo	Sim	Sim	56	53	31	3	0	5	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	31

417	1359174	75	F	D1	GST	3	3	Distal	59,5	Adiposo	Sim	Sim	18	13	31	2	0	4	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	15
418	1318184	40	M	D2	GST	2	2	Médio/Distal	60	Adiposo	Não	Não	17	2	31	1	0	3	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	76
419	1366644	52	F	D2	GST	3	3	Distal	26,25	Adiposo	Não	Sim	31	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	29
420	1368899	41	M	D2	GST	2	2	Distal	16,25	Adiposo	Não	Não	25	7	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	10
421	1369724	72	M	D2	GT	3	3	Proximal	24	Adiposo	Sim	Não	39	5	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	77
422	1371163	78	M	D1	GST	3	3	Distal	15,05	Adiposo	Sim	Sim	12	10	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	15
423	1375009	58	M	D2	GST	2	3	Médio/Distal	37,8	Adiposo	Sim	Sim	32	24	31	3	0	5	Sim	Não	sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	26
424	1373086	54	M	D2	GST	3	3	Distal	42	Adiposo	Sim	Sim	52	11	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	18
425	1376653	50	M	D1	GST	2	2	Distal	48	Adiposo	Sim	Sim	23	6	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	13
426	1371482	31	F	D2	GT	3	4	Proximal/Médio	336	Adiposo	Sim	Sim	25	8	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Óbito	24
427	304597	57	M	D2	GST	3	3	Distal	42	Adiposo	Sim	Sim	35	13	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	23
428	1317152	63	M	D2	GT	2	2	Proximal	70	Adiposo	Não	Não	41	3	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	10
429	1355420	68	M	D2	GST	2	3	Proximal	30	Adiposo	Sim	Sim	54	17	31	3	0	5	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	12
430	292036	38	F	D2	GT	3	3	Proximal/Médio/Distal	40	Adiposo	Sim	Sim	91	21	31	3	0	5	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	20
431	292858	51	M	D1	GST	2	2	Médio/Distal	145	Adiposo	Sim	Não	28	1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	84
432	290682	57	M	D2	GST	3	3	Médio/Distal	35	Adiposo	Não	Sim	69	67	31	3	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	64
433	292996	84	F	D1	GST	3	2	Distal	37,7	Adiposo	Sim	Não	23	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	40
434	265755	69	M	D2	GT	3	3	Proximal/Médio/Distal	63	Adiposo	Sim	Sim	47	15	31	2	0	4	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	14
435	297267	42	M	D1	GST	2	3	Distal	20	Adiposo	Não	Sim	21	0	31	0	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Óbito	36
436	299164	76	M	D2	GST	3	3	Distal	48,75	Adiposo	Sim	Não	29	5	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	83
437	300649	70	M	D2	GT	2	5	Proximal	35	Adiposo	Sim	Sim	66	16	31	3	0	5	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Óbito	9

438	299782	40	M	D1	GST	2	3	Médio/Distal	63	Adiposo	Não	Sim	19	9	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	38
439	273280	62	M	D2	GT	3	4	Proximal/Médio/Distal	48	Adiposo	Não	Sim	24	0	31	0	0	2	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	44
440	282041	54	M	D1	GST	2	4	Distal	32,5	Adiposo	Sim	Sim	6	1	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	11
441	287417	36	M	D2	GT	3	3	Proximal	35	Adiposo	Sim	Sim	18	3	21	1	0	2	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	77
442	286572	71	M	D2	GST	2	2	Médio/Distal	156	Adiposo	Não	Não		1	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	95
443	270375	59	M	D2	GT	3	3	Médio/Distal	35	Adiposo	Sim	Não	48	11	31	2	0	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	61
444	270370	73	M	D1	GT	2	4	Proximal/Médio/Distal	52,5	Adiposo	Sim	Sim	22	2	31	1	0	3	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	100
445	269417	36	M	D2	Esof	2	5	Proximal/Médio/Distal	126	Adiposo	Sim	Não	46	4	31	1	0	3	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	74
446	269415	49	M	D2	GST	3	3	Distal	24	Adiposo	Sim	Sim	79	13	31	2	0	4	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	26
447	1420851	72	M	D1	GT	2	2	Proximal/Médio	83,3	pâncreas	Sim	Sim	18	5	4	1	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	33
448	1412569	67	M	D2	GST	2	2	Médio/Distal	100	Fígado	Não	Não	17	0	4	0	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	38
449	1395929	68	F	D1	GT	2	3	Proximal	38,5	diafragma	Sim	Não	40	10	4	2	0	5	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	9
450	1401892	57	M	D1	GST	3	2	Distal	45,5	Pâncreas	Sim	Sim	7	5	4	1	0	5	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	7
451	1387894	70	M	D1	GST	3	4	Médio/Distal	65	Pâncreas	Não	Sim	22	22	4	3	0	5	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Vivo	6
452	1359225	66	M	D2	GT	3	3	Proximal	32	Pâncreas	Não	Sim	29	11	4	2	0	5	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	10
453	1318266	62	M	D1	GST	3	1	Médio/Distal	156	Cólon	Sim	Não	40	23	4	3	0	5	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Óbito	6
454	266941	61	M	D1	GST	3	3	Distal	24,75	Cólon	Sim	Sim	11	7	4	2	0	5	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	15
455	269230	49	F	D1	GST	3	2	Médio/Distal	130,5	Fígado	Sim	Não	36	3	4	1	0	5	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Óbito	48
456	269719	63	F	D2	GT	2	2	Proximal	44	Pâncreas	Sim	Não	48	1	4	1	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	61
457	271054	52	F	D1	GST	2	2	Distal	30	Pâncreas	Sim	Não	21	4	4	1	0	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Vivo	52

Anexo 3a

Classificação intraoperatória para estadiamento cirúrgico dos doentes portadores de câncer gástrico conforme classificação japonesa 1ª edição¹⁵.

A. Localização do tumor.

- Lesão no terço proximal.
- Lesão no terço médio.
- Lesão no terço distal.
- Lesões que ocupam mais que uma área, receberam mais de uma letra, sendo a primeira letra a da área predominante ou mais comprometida.

B. Grau de disseminação peritoneal.

- “P0”: Ausência de implantes celômicos.
- “P1”: Implantes peritoneais adjacentes (supramesocólon e grande epíplon).
- “P2”: Implantes peritoneais difusos em pequena quantidade.
- “P3”: Implantes peritoneais difusos em grande quantidade.

C. Classificação hepática quanto a metástases.

- “H0”: Ausência de metástases hepáticas.
- “H1”: Metástases limitadas ao lobo direito ou esquerdo hepático.
- “H2”: Poucas metástases nos 2 lobos.
- “H3”: Numerosas metástases nos 2 lobos.

D. Classificação quanto a metástase linfonodal.

A avaliação do linfonodo metastático se dará por meio clínico, visual e palpatório, podendo ser confirmado por meio de estudo congelação do linfonodo. Ele será classificado de acordo com o grupo e o nível linfonodal, de acordo com a classificação japonesa.

Os grupos linfonodais serão classificados conforme a localização do linfonodo ao redor do estômago, representando a região anatômica próxima ao estômago em que ele foi encontrado.

Os níveis linfonodais representam grupos de linfonodos que recebem a drenagem linfática da região gástrica onde o tumor se localiza, e dos grupos linfonodais perigástricos que recebem a drenagem dos linfonodos regionais ao tumor.

D.1. Quanto a localização do linfonodo em relação ao estômago.

- Grupo 1: Linfonodos localizados na região paracárdica direita.
- Grupo 2: Linfonodos localizados na região paracárdica esquerda.
- Grupo 3: Linfonodos localizados na região de pequena curvatura.
- Grupo 4: Linfonodos localizados na região de grande curvatura.
 - Subgrupo 4s: Linfonodos localizados na região gastroepilóica esquerda e vasos curtos
 - Subgrupo 4d: Linfonodos da região gastroepilóica direita.
- Grupo 5: Linfonodos localizados na região suprapilórica.
- Grupo 6: Linfonodos localizados na região infrapilórica.
- Grupo 7: Linfonodos localizados na região da artéria gástrica esquerda.
- Grupo 8: Linfonodos localizados na região da artéria hepática comum.
- Grupo 9: Linfonodos localizados na região do tronco celíaco.
- Grupo 10: Linfonodos localizados na região do hilo hepático.
- Grupo 11: Linfonodos localizados na região da artéria esplênica.
- Grupo 12: Linfonodos localizados na região do ligamento hepato-duodenal.
- Grupo 13: Linfonodos localizados na região da face posterior do pâncreas.
- Grupo 14: Linfonodos localizados na região da raiz do mesentério.

- Grupo 110: Linfonodos localizados na região paraesofagiana torácica inferior.
- Grupo 111: Linfonodos localizados na região diafragmática.

D.2. Quanto a localização do linfonodo em relação ao tumor no estômago.

D.2.1. Para tumores dos 3 terços gástricos:

- Nível I: Grupos 1, 2, 3, 4, 5 e 6.
- Nível II: Grupos 7, 8, 9, 10 e 11.
- Nível III: Grupos 12, 13, 14, 110 e 111.

D.2.2. Tumores do terço superior e médio infiltrando o terço superior.

- Nível I: Grupos 1, 2, 3 e subgrupo 4s.
- Nível II: Subgrupo 4d + grupos 7, 8, 9, 10 e 11.
- Nível III: Grupos 12, 13, 14, 110 e 111.

D.2.3. Tumores do terço médio, terço médio infiltrando o terço superior e terço médio infiltrando terço inferior.

- Nível I: Grupos 1, 3, 4, 5 e 6.
- Nível II: Grupos 2, 7, 8, 9, 10 e 11.
- Nível III: Grupos 12, 13 e 14.

D.2.4. Tumores do terço distal e terço distal infiltrando terço médio.

- Nível I: Grupos 3, 4, 5 e 6.
- Nível II: Grupos 7, 8, 9 e 1.
- Nível III: Grupos 2, 10, 11, 12, 13 e 14.

D.3. Classificação quanto a extensão das metástases linfonodais.

- N (-): Nenhuma suspeita de metástase linfonodal.
- N1(+): Metástase para linfonodos do nível 1.
- N2(+): Metástase para linfonodos do nível 2.
- N3(+): Metástase para linfonodos do nível 3.
- N4(+): Metástase para linfonodos além do nível 3.

D.4. Classificação quanto ao grau de invasão serosa

- S(0): Nenhuma invasão serosa.
- S(1): Suspeita de invasão serosa.
- S(2): Invasão serosa definitiva.
- S(3): Invasão de estruturas contíguas.

E. Estadiamento peroperatório do câncer gástrico.

- Estágio I
 - P(0), H(0), N(0) e S(0)
- Estágio II
 - P(0), H(0), N1(+) e S(1)
- Estágio III
 - P(0), H(0), N2(+) e S(2)
- Estágio IV
 - P(1),(2) e (3), H(1),(2) e (3), N(3) e (4), e S(3)

Special article

Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition -

Japanese Gastric Cancer Association

Association office, First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi, Kamigyo-ku, Kyoto, 602-0841, Japan

Preface

The first edition of the General Rules for Gastric Cancer Study was published by the Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC) in 1963. The first English edition [1] was based on the 12th Japanese edition and was published in 1995. In 1997, the JRSGC was transformed into the Japanese Gastric Cancer Association and this new association has maintained its commitment to the concept of the Japanese Classification. This second English edition was based on the 13th Japanese edition [2].

The aim of this classification is to provide a common language for the clinical and pathological description of gastric cancer and thereby contribute to continued research and improvements in treatment and diagnosis.

Key words: gastric cancer, classification, manual, surgery, pathology

I. General principles

Findings are recorded using the upper case letters T (depth of tumor invasion), N (lymph node metastasis), H (hepatic metastasis), P (peritoneal metastasis) and M (distant metastasis). The extent of each finding is expressed by Arabic numerals following each upper case letter. “X” is used in unknown cases. Four categories of findings, namely Clinical, Surgical, Pathological, and Final Findings, are identified using the lower case “c”,

“s”, “p”, and “f”, respectively, before each upper case letter. The “f” of Final Findings may be omitted. Any findings once established must remain unchanged.

Example: pT3, pN2, sH0, sP0, sM0, f Stage IIIB (or Stage IIIB)

In the case of multiple simultaneous primary tumors, the tumor with the deepest invasion of the gastric wall should be used for staging purposes.

Clinical Findings : Any findings during diagnostic evaluation, including diagnostic laparoscopy, are defined as Clinical Findings. These are recorded as cT2, cN1, cM0, cStage II.

Surgical Findings : Any findings during surgery, including frozen sections, cytology, and macroscopic examination of the resected specimens, are defined as Surgical Findings. Results of therapeutic laparoscopy are included in Surgical Findings.

Pathological Findings : Any findings based on microscopic examination of materials obtained by endoscopic, laparoscopic or surgical resection are defined as Pathological Findings.

Final Findings : Comprehensive findings based on Clinical, Surgical and Pathological Findings are

Table 1. Principles of recording

Clinical Findings (c)	Surgical Findings (s)	Pathological Findings (p)	Final Findings (f)
Physical examination Diagnostic imaging Endoscopy and biopsy <i>Diagnostic</i> laparoscopy, biopsy and cytology Biochemical and/or biological examination Others (genetic studies, etc)	Operative findings Intraoperative diagnostic imaging Intraoperative cytology Frozen sections	Pathological examination of materials obtained only by surgical, endoscopic, or laparoscopic <i>resection</i>	Comprehensive summary of findings based on Clinical, Surgical and Pathological Findings.

defined as Final Findings. When there is conflict between Surgical and Pathological Findings, the Pathological Findings take precedence.

II. Findings

A Primary lesions

1. Number and size of lesions

The two greatest dimensions should be recorded for each lesion.

2. Tumor Location

a) Three parts of the stomach

The stomach is anatomically divided into three portions; the upper (U), middle (M), and lower (L) parts (Fig.1). If more than one portion is involved, all involved portions should be described in order of degree of involvement, the first indicating the portion in which the bulk of the tumor is situated, e.g. LM or UML. Tumor extension into the esophagus or the duodenum is recorded as E or D, respectively.

Fig. 1. Three portions of the stomach

- U : Upper third
- M : Middle third
- L : Lower third
- E : Esophagus
- D : Duodenum

Three portions are defined by subdividing both lesser and greater curvatures into 3 equal lengths.

Fig. 2. Four equal parts of the gastric circumference

- Less : Lesser curvature
- Gre : Greater curvature
- Ant : Anterior wall
- Post : Posterior wall

b) Cross-sectional parts of the stomach

The cross-sectional circumference of the stomach is divided into four equal parts; the lesser (Less) and greater curvatures (Gre), and the anterior (Ant) and posterior walls (Post) (Fig 2). Circumferential involvement is recorded as Circ.

c) Carcinoma in the remnant stomach

The following three items should be recorded using hyphens.

- a. The reason for the previous gastrectomy: benign disease (B), malignant disease (M), or unknown (X).
- b. The interval between the previous gastrectomy and the current diagnosis in years, (unknown : X).
- c. Tumor location in the remnant stomach: anastomotic site (A), gastric suture line (S), other site in the stomach (O) or total remnant stomach (T). Extension into the esophagus (E), duodenum (D), or jejunum (J) should be recorded.

Examples : B-20-S; M-09-AJ

If available, the extent of resection and the reconstruction method of the previous gastrectomy are recorded.

3. Macroscopic types

Macroscopic types of primary tumor should be recorded together with T classification (Fig. 3, 4).

Example of endoscopic diagnosis : cType 0 IIa, T1

Type 0 : Superficial, flat tumors with or without minimal elevation or depression.

- Type 0 I : Protruded type
- Type 0 IIa : Superficial elevated type
- Type 0 IIb : Flat type
- Type 0 IIc : Superficial depressed type
- Type 0 III : Excavated type

Type 1 : Polypoid tumors, sharply demarcated from the surrounding mucosa, usually attached on a wide base.

Type 2 : Ulcerated carcinomas with sharply demarcated and raised margins.

Type 3 : Ulcerated carcinomas without definite limits, infiltrating into the surrounding wall.

Type 4 : Diffusely infiltrating carcinomas in which ulceration is usually not a marked feature.

Type 5 : Non-classifiable carcinomas that cannot be classified into any of the above types.

Fig. 3. Subtypes of Type 0

Note 1 : In the combined superficial types, the type occupying the largest area should be described first, followed by the next type, e.g. IIc + III.

Note 2 : Type 0 I and Type 0 IIa are distinguished as follows:

Type 0 I : The lesion has a thickness of more than twice that of the normal mucosa.

Type 0 IIa : The lesion has a thickness up to twice that of the normal mucosa.

Fig. 4. Types of 1, 2, 3, and 4

Note : The classification of early gastric cancer was established by the Japanese Endoscopic Society for the description of T1 tumors. In this manual, all macroscopically superficial flat tumors resembling early gastric cancer are described as sub-types of type 0, irrespective of histological depth of invasion.

Examples of Macroscopic Type Classification

Fig. 5. s Type 0 I, T1 → p Type 0 I, T1(SM) → f Type 0 I, T1

Fig. 6. s Type 0 IIa, T1 → p Type 0 IIa, T1(M) → f Type 0 IIa, T1

Fig. 11. s Type 2, T3 → p Type 2, T3(SE) → f Type 2, T3

Fig. 12. s Type 3, T3 → p Type 3, T3(SE) → f Type 3, T3

Fig. 13. s Type 4, T3 → p Type 4, T3(SE) → f Type 4, T3

Fig. 14. s Type 4, T3 → p Type 4, T3(SE) → f Type 4, T3

4. Depth of tumor invasion (T)

Depth of tumor invasion is recorded using T-classification. Anatomical levels of invasion of the gastric wall are also recorded as follows.

- T1 : Tumor invasion of mucosa and / or muscularis mucosa (M) or submucosa (SM)
- T2 : Tumor invasion of muscularis propria (MP) or subserosa (SS)
- T3 : Tumor penetration of serosa (SE)
- T4 : Tumor invasion of adjacent structures (SI)
- TX : Unknown

A tumor may penetrate muscularis propria with extension into the greater and lesser omentum, (or occasionally the gastocolic or gastrohepatic ligaments) without perforation of the visceral peritoneum covering these structures. In this case, the tumor is classified as T2. If there is perforation of the visceral peritoneum, the tumor is classified as T3.

Invasion of greater and lesser omenta, esophagus, and duodenum is not regarded as T4 disease. Tumors with intramural extension to the esophagus or duodenum are classified by the depth of greatest invasion in any of these sites, including the stomach.

B. Metastatic lesions

1. Lymph node metastasis

a) *Regional lymph nodes*

The regional lymph nodes of the stomach are classified into stations numbered as in Table 2 and Fig. 15 - 18.

b) *Grouping (Compartments) of lymph nodes*

The regional lymph nodes are classified into three groups depending upon the location of the primary tumor (Table 3). The classification of No. 19 - No. 112 is modified when the tumor also invades the esophagus (E+). This grouping system is based on the results of studies of lymphatic flow at various tumor sites, together with the observed survival associated with metastasis at each nodal station.

Note 1 : Occasionally, perigastric nodes can be classified as distant nodes ("M" in Table 3) because in certain circumstances involvement is associated with such a poor outcome it is regarded as evidence of distant metastasis (M1).

Note 2 : In carcinoma of the remnant stomach with gastrojejunostomy, lymph nodes along the jejunum are classified as No. J1, and the lymph nodes in the jejunal mesentery are No. J2 (except for No. 14a and 14v). If the tumor invades the jejunum, J1 nodes are classified as Group 1, and J2 nodes as Group 2. If there is no jejunal invasion, J1 nodes are classified as Group 2, and J2 nodes as Group 3.

c) *Extent of lymph node metastasis (N)*

N0 : No evidence of lymph node metastasis

N1 : Metastasis to Group 1 lymph nodes, but no metastasis to Groups 2 or 3 lymph nodes

N2 : Metastasis to Group 2 lymph nodes, but no metastasis to Group 3 lymph nodes

N3 : Metastasis to Group 3 lymph nodes

NX: Unknown

Table 2. Regional lymph nodes

No. 1	Right paracardial LN
No. 2	Left paracardial LN
No. 3	LN along the lesser curvature
No. 4sa	LN along the short gastric vessels
No. 4sb	LN along the left gastroepiploic vessels
No. 4d	LN along the right gastroepiploic vessels
No. 5	Suprapyloric LN
No. 6	Infrapyloric LN
No. 7	LN along the left gastric artery
No. 8a	LN along the common hepatic artery (Anterosuperior group)
No. 8p	LN along the common hepatic artery (Posterior group)
No. 9	LN around the celiac artery
No. 10	LN at the splenic hilum
No. 11p	LN along the proximal splenic artery
No. 11d	LN along the distal splenic artery
No. 12a	LN in the hepatoduodenal ligament (along the hepatic artery)
No. 12b	LN in the hepatoduodenal ligament (along the bile duct)
No. 12p	LN in the hepatoduodenal ligament (behind the portal vein)
No. 13	LN on the posterior surface of the pancreatic head
No. 14v	LN along the superior mesenteric vein
No. 14a	LN along the superior mesenteric artery
No. 15	LN along the middle colic vessels
No. 16a1	LN in the aortic hiatus
No. 16a2	LN around the abdominal aorta (from the upper margin of the celiac trunk to the lower margin of the left renal vein)
No. 16b1	LN around the abdominal aorta (from the lower margin of the left renal vein to the upper margin of the inferior mesenteric artery)
No. 16b2	LN around the abdominal aorta (from the upper margin of the inferior mesenteric artery to the aortic bifurcation)
No. 17	LN on the anterior surface of the pancreatic head
No. 18	LN along the inferior margin of the pancreas
No. 19	Infradiaphragmatic LN
No. 20	LN in the esophageal hiatus of the diaphragm
No. 110	Paraesophageal LN in the lower thorax
No. 111	Supradiaphragmatic LN
No. 112	Posterior mediastinal LN

Stations No. 11 and 12 were subdivided for this edition.

Fig. 15. Lymph node station numbers **Fig. 16.** Location of lymph node stations

Fig. 17. Location of lymph nodes around the abdominal aorta **Fig. 18.** Location of lymph nodes in the esophageal hiatus, and infradiaphragmatic and paraaortic regions **Table 3.** Lymph node groups (Compartments 1 - 3) by location of tumor

Location Lymph node station		LMU / MUL MLU / UML	LD / L	LM / M / ML	MU / UM	U	E+
No. 1	rt paracardial	1	2	1	1	1	
No. 2	lt paracardial	1	M	3	1	1	
No. 3	lesser curvature	1	1	1	1	1	
No. 4sa	short gastric	1	M	3	1	1	
No. 4sb	lt gastroepiploic	1	3	1	1	1	
No. 4d	rt gastroepiploic	1	1	1	1	2	
No. 5	suprapyloric	1	1	1	1	3	
No. 6	infrapyloric	1	1	1	1	3	
No. 7	lt gastric artery	2	2	2	2	2	
No. 8a	ant comm hepatic	2	2	2	2	2	
No. 8b	post comm hepatic	3	3	3	3	3	
No. 9	celiac artery	2	2	2	2	2	
No. 10	splenic hilum	2	M	3	2	2	
No. 11p	proximal splenic	2	2	2	2	2	
No. 11d	distal splenic	2	M	3	2	2	
No. 12a	lt hepatoduodenal	2	2	2	2	3	
No. 12b,p	post hepatoduod	3	3	3	3	3	
No. 13	retropancreatic	3	3	3	M	M	
No. 14v	sup mesenteric v.	2	2	3	3	M	
No. 14a	sup mesenteric a.	M	M	M	M	M	
No. 15	middle colic	M	M	M	M	M	
No. 16a1	aortic hiatus	M	M	M	M	M	
No. 16a2,b1	paraortic, middle	3	3	3	3	3	
No. 16b2	paraortic, caudal	M	M	M	M	M	
No. 17	ant pancreatic	M	M	M	M	M	
No. 18	inf pancreatic	M	M	M	M	M	
No. 19	infradiaphragmatic	3	M	M	3	3	2
No. 20	esophageal hiatus	3	M	M	3	3	1
No. 110	lower paraesophag	M	M	M	M	M	3
No. 111	supradiaphragmatic	M	M	M	M	M	3
No. 112	post mediastinal	M	M	M	M	M	3

M : lymph nodes regarded as distant metastasis

E+ : lymph node stations re-classified in cases of esophageal invasion

2. Liver metastasis (H)

H0 : No liver metastasis

H1 : Liver metastasis

HX : Unknown

3. Peritoneal Metastasis (P)

P0 : No peritoneal metastasis

P1 : Peritoneal metastasis

PX : Unknown

4. Peritoneal cytology (CY)

CY0 : Benign / indeterminate cells on peritoneal cytology (Fig. 19)

CY1 : Cancer cells on peritoneal cytology (Fig. 20)

CYX : Peritoneal cytology was not performed.

Note : "Suspicious of malignancy" in cytological diagnosis should be classified as CY0.

Fig. 19. Cytology CY0 (Papanicolaou staining)

Fig. 20. Cytology CY1 (Papanicolaou staining)

5. Other distant metastases (M)

M0 : No other distant metastases, (although peritoneal, liver, or cytological metastases may be present)

M1 : Distant metastases other than the peritoneal, liver, or cytological metastases

MX : Unknown

The category M1 should be specified according to the following notations :

LYM : Lymph nodes
 PUL : Pulmonary
 PLE : Pleura
 MAR : Bone marrow
 OSS : Osseous
 BRA : Brain
 MEN : Meninges
 SKI : Skin
 OTH : Others

C. Stage

Table 4. Stage grouping

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IB	II	IV
T2	IB	II	IIIA	
T3	II	IIIA	IIIB	
T4	IIIA	IIIB		
H1, P1, CY1, M1				

III. Surgical treatment

1. Approaches

Intraluminal endoscopy
 Laparoscopy
 Laparotomy
 Thoraco-laparotomy
 Others

2. Operative procedures

Mucosectomy
 Wedge resection
 Segmental resection
 Proximal gastrectomy
 Pylorus preserving gastrectomy
 Distal gastrectomy
 Total gastrectomy

Other resections
 Bypass without resection
 Exploratory (non-therapeutic) laparotomy
 Gastrostomy or other stoma formation
 Other palliative operations

3. Combined resection

All structures resected together with the main tumor should be recorded, e.g. spleen, liver, pancreas, transverse colon, transverse mesocolon, gallbladder, adrenal gland, ovary, etc. Resection of the greater or lesser omentum, the anterior sheet of the transverse mesocolon, the abdominal esophagus, and the first portion of the duodenum, are not included in this category.

4. Involvement of the resection margins

a) Proximal margin (PM)

PM(-) : No involvement of the proximal margin
 PM(+) : Involvement of the proximal margin
 PMX : Unknown

b) Distal margin (DM)

DM(-) : No involvement of the distal margin
 DM(+) : Involvement of the distal margin
 DMX : Unknown

5. Lymph node dissection (D)

D0 : No dissection or incomplete dissection of the Group 1 nodes
 D1 : Dissection of all the Group 1 nodes
 D2 : Dissection of all the Group 1 and Group 2 nodes
 D3 : Dissection of all the Group 1, Group 2 and Group 3 nodes

Please refer to Table 3 for details.

6. Curative potential of gastric resection (Resection)

The curative potential of gastric resection should be evaluated based on both Surgical and Final Findings as follows:

Resection A : No residual disease with high probability of cure (see below)
 Resection B : No residual disease but not fulfilling criteria for "Resection A"
 Resection C : Definite residual disease

Resection A implies resections satisfying all of the

following conditions : T1 or T2; N0 treated by D1, 2, 3 resection or N1 treated by D2, 3 resection; M0, P0, H0, CY0 and proximal and distal margins >10 mm.

IV. Handling of the resected specimen and description of histological findings

A. Surgical specimens

1. Measurement of lesions and fixation

After gross inspection and measurement of any serosal tumor involvement (Fig. 21), the stomach is, in general, opened along the greater curvature. On examination from the mucosal side, the tumor size and the length of the proximal and distal resection margins are measured (Fig. 21).

After dissection of the lymph nodes from the specimen, the stomach is placed on a flat board with the mucosal side up, pinned at the edges with stainless steel pins, and fixed in a 15 - 20% formalin solution.

2. Sectioning of the stomach

Firstly a section is taken along the lesser curvature as a reference line to assess background changes.

In Type 0 superficial tumors, a set of sections parallel to the reference line should be made (Fig. 22). In advanced tumors, the area of deepest invasion should be sectioned parallel to the reference line. If there is

Fig. 21. Measurement of the lesion

concern about tumor margins, additional sections should be taken (Fig. 22).

In multiple tumors or tumors of unusual configuration, suitable sectioning to obtain accurate findings must be devised on a case-by-case basis. The carcinoma in a remnant stomach should be sectioned taking into account its relationship to the suture and anastomosis lines.

Fig. 22. Sectioning of the stomach resected

3. Sectioning of lymph nodes

Each dissected lymph node should be studied individually. The plane of largest dimension of the node should be sectioned.

B. Histological Typing

The histological classification should be based on the predominant pattern of tumor.

1. Common types

Papillary adenocarcinoma	(pap)
Tubular adenocarcinoma	
Well-differentiated type	(tub 1)
Moderately differentiated type	(tub 2)

Poorly differentiated adenocarcinoma

Solid type	(por 1)
Non-solid type	(por 2)
Signet-ring cell carcinoma	(sig)
Mucinous adenocarcinoma	(muc)

Note 1: Undifferentiated carcinoma combined with a small adenocarcinoma component should be classified as poorly differentiated adeno-carcinoma.

Note 2: In clinicopathological or epidemiological studies, papillary or tubular adenocarcinoma can be interpreted as differentiated or intestinal type, whereas "por" and "sig" can be regarded as the undifferentiated or diffuse type. Mucinous carcinoma can be interpreted as either intestinal or diffuse, depending upon the other predominant elements (pap, tub, por or sig).

Several examples are shown in Fig. 23 - 30.

2. Special types

Adenosquamous carcinoma
Squamous cell carcinoma
Carcinoid tumor
Other tumors

Fig. 23. Papillary adenocarcinoma (pap)

Fig. 24. Well-differentiated tubular adenocarcinoma (tub 1)

Fig. 25. Well-differentiated tubular adenocarcinoma (tub 1) **Fig. 26.** Moderately differentiated tubular adenocarcinoma (tub 2) **Fig. 27.** Poorly differentiated adenocarcinoma, solid type (por 1) **Fig. 28.** Poorly differentiated adenocarcinoma, non-solid type (por 2) **Fig. 29.** Signet-ring cell carcinoma (sig)
Inset : PAS reaction **Fig. 30.** Mucinous adenocarcinoma (muc)

3. Cancer-stroma relationship

med Medullary type ; Stroma is scanty.
 sci Scirrhou type : Stroma is abundant.

int Intermediate type : The quantity of stroma is intermediate between those of the scirrhou type and medullary type.

Fig. 31. INF α **Fig. 32.** INF β **Fig. 33.** INF γ

4. Pattern of tumor infiltration into the surrounding tissue

The predominant pattern of infiltrating growth into the surrounding tissue should be classified as follows :

- INF α (Infiltration Alpha) : The tumor shows expanding growth and a distinct border with the surrounding tissue (Fig. 31)
- INF β (Infiltration Beta) : This category is between Infiltration Alpha and Infiltration Gamma (Fig. 32)
- INF γ (Infiltration Gamma) : The tumor shows infiltrating growth and an indistinct border with the surrounding tissue (Fig. 33)

5. Lymphatic invasion

- ly0 : No lymphatic invasion
- ly1 : Minimal lymphatic invasion
- ly2 : Moderate lymphatic invasion
- ly3 : Marked lymphatic invasion (Fig. 34)

Fig. 34. Lymphatic invasion ly 3 (Subserosa)

6. Venous invasion

The degree of invasion within veins of the gastric wall should be classified as follows :

- v0 : No venous invasion
- v1 : Minimal venous invasion
- v2 : Moderate venous invasion
- v3 : Severe venous invasion

Note : Detection of venous invasion is often difficult by H&E staining (Fig. 35). Either Elastica staining (Fig. 36) or Victoria-blue H&E staining (Fig. 37) is recommended to identify venous structures.

Fig. 35. Venous invasion : upper left (H&E staining)
A: artery **Fig. 36.** Venous invasion (Elastica staining)

Fig. 37. Venous invasion (Victoria-blue H&E staining)

7. Description of lymph node metastases

Overall metastatic rate (number of involved nodes / number of examined nodes) in all dissected nodes should be recorded, together with metastatic rate in each nodal station.

C. Handling of mucosectomy specimens

1. Measurement, fixation and sectioning

Specimens obtained by endoscopic or laparoscopic mucosal resection should be handled in the following manner: the specimen is spread out, pinned on a flat cork, and fixed in formalin solution. The size of specimen, the size and shape of the tumor, and the margins should be recorded on a schematic diagram. The proximal cut end is indicated by an arrow, if possible (Fig. 38).

Fixed materials should be sectioned serially at 2mm intervals parallel to a line that includes the closest resection margin of the specimen (Fig. 38)

Fig. 38. Sectioning of mucosectomy material

2. Histological examination

The histological type and the size of the largest dimension of the tumor, the presence or absence of ulceration (UL), lymphatic invasion (ly) and venous

invasion (v) should be recorded. The depth of invasion (M, SM1, SM2) are determined and recorded only when the vertical margin (VM) is negative (SM1; submucosal invasion < 0.5mm, SM2; invasion ≥ 0.5mm).

3. Lateral margin (LM) and Vertical margin (VM)

The lateral margin (LM) should be assessed, and if LM(-), the length (mm) of the free margin or the number of normal tubules in the margin are recorded. Tumor extent, together with depth of invasion, should be recorded on a schematic diagram (Fig. 38).

LM(-) : No involvement of the mucosal lateral margin

LM(+) : Involvement of the mucosal lateral margin

LMX : Unknown

VM(-) : No involvement of the submucosal vertical margin

VM(+) : Involvement of the submucosal vertical margin

VMX : Unknown

4. Curative potential of mucosal resection (Resection)

Curative potential of endoscopic or laparoscopic mucosal resection (E) should be evaluated as follows. After resection in multiple fragments, curative potential is evaluated only on the completely reconstructed specimen.

Resection EA: Depth M (mucosa), histologically pap or tub, no ulcer or ulcer scar in the tumor, VM(-), no tumor cells within 1mm of LM*, neither lymphatic nor venous invasion.

Resection EB: No margin involvement but not fulfilling criteria for "EA"

Resection EC: VM(+) and/or LM(+)

* 1mm of LM approximately corresponds to the length of ten tubules.

Note

The Japanese 13th edition of the Classification of Gastric Carcinoma [2] contains the following additional information which has been omitted from this text for reasons of brevity:

- Group classification of gastric biopsy specimens
- Assessment of response to chemotherapy
- UICC TNM classification
- Instructions for statistical analysis
- Detailed technical and background information

References

1. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma, First English ed. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd.; 1995
2. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma, 13th ed (in Japanese). Tokyo: Kanehara & Co., Ltd.; 1998

Acknowledgements The Association wishes to thank the following individuals for their valuable assistance.

Paul Hermanek	University of Erlangen-Nürnberg, Germany
G. Bruce Mann	University of Melbourne, Australia
David D. Kerrigan	University Hospital Aintree, Liverpool, U.K.

Invitation for "International Members of the Japanese Gastric Cancer Association"

The **Japanese Gastric Cancer Association (JGCA)** accepts foreign specialists as *International members*. JGCA is principally a Japanese scientific association and the official language is Japanese, but the association continuously cooperates with the International Gastric Cancer Association (IGCA) to promote basic and clinical research. JGCA therefore accepts *international members* who are interested in joining its activities. The major areas of activity comprise:

1 Japanese Gastric Cancer Congress

The 71st annual Congress will be held in June 22-25, 1999, in Tokyo organized by Prof. Toshifusa Nakajima. We will accept English abstracts, English presentations, and English discussion by *International members*.

2 Publication of English journal "Gastric Cancer"

"Gastric Cancer" is the official journal of the IGCA and JGCA which will be published quarterly. The *International members* can receive the journal regularly and can send manuscripts to it.

3 Publication of new "Japanese Classification of Gastric Carcinoma"

JGCA will publish the 13th Japanese edition and the 2nd English edition in 1998.

4 Other activities

The *International members* can vote in the election of council members. They can purchase the "Report of Nationwide Registry of Gastric Cancer Patients" and "International Documentation System (CD-ROM, English version)" by a discounted price.

5 Membership fee

The membership fee is 12,000 Yen for the first year, and 10,000 Yen in subsequent years. When an *International member* intends to join the IGCA, the IGCA membership fee will be reduced from US\$ 100 to US\$ 30 because the journal fee is already included in the JGCA membership fee.

Application forms will be sent from the following office by request.

JGCA Association Office
c/o 1st Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto, 602, Japan
Fax: +81-75-251-5522