

AMIR ZEIDE CHARRUF

**Impacto da quimioterapia perioperatória nos resultados cirúrgicos e
patológicos de pacientes com câncer gástrico**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Júnior

Coorientador: Prof. Dr. Marcus Fernando Kodama
Pertille Ramos

**São Paulo
2023**

AMIR ZEIDE CHARRUF

**Impacto da quimioterapia perioperatória nos resultados cirúrgicos e
patológicos de pacientes com câncer gástrico**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Júnior

Coorientador: Prof. Dr. Marcus Fernando Kodama
Pertille Ramos

**São Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Charruf, Amir Zeide

Impacto da quimioterapia perioperatória nos resultados cirúrgicos e patológicos de pacientes com câncer gástrico / Amir Zeide Charruf. -- São Paulo, 2023.

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Ulysses Ribeiro Júnior.

Coorientador: Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos.

Descritores: 1.Neoplasias gástricas
2.Gastrectomia 3.Complicações pós-operatórias
4.Quimioterapia 5.Terapia neoadjuvante

USP/FM/DBD-160/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho à Renata Maximiano Meiga Charruf - meu grande amor e minha companheira, que esteve a meu lado nos melhores e nos piores momentos de minha vida -, agradeço seu amor incondicional e seu precioso suporte.

AGRADECIMENTOS

Ao **Zeide Hamad Charruf** e à **Yousra Amad Charruf** – meus pais – por terem se jogado ao mar, atravessado um oceano, enfrentando um mundo desconhecido longe de sua cultura para dar uma vida melhor a seus filhos. Agradeço pelo exemplo de trabalho e dedicação e por permitirem que eu priorizasse meu estudo, mesmo nos momentos mais difíceis de nossas vidas.

Ao **Munir Charruf** – meu irmão – quem abriu o caminho para minha profissão e quem me ensinou a sonhar - agradeço pelo primeiro livro e pelo incentivo ao estudo, sem o qual jamais trilharia o caminho de meu ofício. Sem seu exemplo, eu jamais seria médico, muito menos cirurgião.

Ao **Samir Zeide Charruf** (*in memoriam*) – meu irmão – agradeço por seu exemplo de compaixão e caridade, por sempre se portar como meu irmão mais velho e por ser meu protetor em nossa infância.

Ao **Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Júnior** – meu orientador – agradeço a enorme contribuição em na minha trajetória profissional, ao me proporcionar a primeira oportunidade de emprego como cirurgião do aparelho digestivo após o término da residência médica. Agradeço o apoio e o suporte na elaboração da tese e no constante estímulo a minha formação científica.

Ao **Prof. Dr. Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos** – meu coorientador – agradeço pela confiança e pelo apoio desde os primeiros esboços até a etapa final deste trabalho. Agradeço por seu exemplo de dedicação à ciência e por seus ensinamentos no campo operatório.

Ao **Prof. Dr. André Roncon Dias** – mentor e amigo – agradeço pela formação cirúrgica, por me ensinar a me preparar para qualquer adversidade no campo cirúrgico e a jamais me intimidar frente a qualquer desafio.

À **Marina Alessandra Pereira** – amiga e inspiração – agradeço por sempre estar disposta a me ensinar, pelo auxílio e pela orientação desde a residência. Juntos dividimos alegrias e angústias que a pós-graduação nos proporcionou.

À Dra. Rafaela Pinheiro, por gentilmente ter cedido imagens histológicas de seu acervo pessoal.

Aos amigos **Rodrigo José Oliveira, Daniel José Szor, Diego Fernandes, Henrique Dametto Giroud Joaquim, Andre Fonseca Duarte, Danielle Cesconetto** e **Aline Marcilio Alves**, por terem contribuído em minha formação como Cirurgião do Aparelho Digestivo.

Ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo Jacob** (*in memoriam*), por ter enxergado em mim um grande cirurgião quando ainda era um residente, e por ter me guiado nos primeiros passos dentro do departamento de gastroenterologia.

Ao **Prof. Dr. Bruno Zilberstein**, pela confiança e pelo apoio que sempre me deu, abrindo meu caminho dentro do grupo que tão bem me acolheu.

Aos amigos do **Departamento Gastroenterologia do HCFMUSP/ICESP**, pelos ensinamentos, pelo apoio e pela convivência harmoniosa.

Aos Professores **Dr. Sérgio Carlos Nahas, Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque**, e **Dr. Ivan Ceconello**, pela oportunidade de trabalhar juntamente ao Departamento de Gastroenterologia.

A educação é o grande motor do desenvolvimento pessoal. É através dela que a filha de um camponês se torna médica, que o filho de um mineiro pode chegar a chefe de mina, que um filho de trabalhadores rurais pode chegar a presidente de uma grande nação.

Nelson Mandela

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta 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 Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Câncer Gástrico	2
1.2 Epidemiologia.....	3
1.3 Classificação	4
1.3.1 Histológica	4
1.3.2 Topográfica.....	6
1.3.3 Estadiamento TNM.....	6
1.4 Tratamento.....	8
1.4.1 Tratamento Endoscópico	8
1.4.2 Tratamento Cirúrgico.....	9
1.4.3 Terapia Adjuvante.....	12
1.4.4 Terapia Perioperatória.....	18
2 OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo Primário	25
2.2 Objetivos Secundários	25
3 MÉTODOS.....	26
3.1 Desenho do Estudo e Aspectos Metodológicos.....	27
3.2 Seleção dos Casos.....	27
3.2.1 Critérios de Inclusão	28
3.2.2 Critérios de Exclusão	28
3.2.3 Seleção dos Controles	28
3.2.4 Variáveis para Análise	29
3.2.5 Seleção de Variáveis para Pareamento	29
3.3 Tratamento Perioperatório	31
3.4 Tratamento Cirúrgico.....	32
3.5 Desfechos do Estudo.....	32
3.5.1 Desfechos Primários	32
3.5.2 Desfechos Secundários	33
3.6 Considerações Éticas	33
3.7 Análise Estatística.....	34
4 RESULTADOS.....	35
4.1 Características Clínicas.....	36

4.2	Resultados Cirúrgicos.....	39
4.3	Resultados Patológicos.....	40
4.4	Resultados Oncológicos.....	42
5	DISCUSSÃO.....	47
5.1	Características Clínicas.....	49
5.2	Resultados Cirúrgicos.....	51
5.3	Resultados Patológicos.....	53
5.4	Resultados Oncológicos.....	56
5.5	Considerações Metodológicas.....	57
5.6	Limitações.....	58
5.7	Considerações Finais.....	58
6	CONCLUSÕES.....	60
7	ANEXOS.....	62
8	REFERÊNCIAS.....	66
	APÊNDICES.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5'-DFUR	- 5'-desoxi-5-fluorouridina
5-FU	- Fluorouracil
AJCC	- <i>American Society of Anesthesiologists Classification</i>
CAP	- <i>College of American Pathologists</i>
CG	- Câncer gástrico
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
DPD	- Diidropirimidina desidrogenase
EBV	- Epstein-Barr vírus
ECF	- Epirrubicina, cisplastina e fluorouracil
EMR	- Ressecção da mucosa por endoscopia
FdUMP	- Monofosfato de fluorodeoxiuridina
FLOT-4	- Docetaxel, oxaliplatina, leucovorin e fluorouracil
GIST	- Tumor Estromal do Trato Gastrointestinal
<i>H.pylori</i>	- <i>Helicobacter pylori</i>
HB	- Hemoglobina
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC95%	- Intervalo de 95% de confiança
ICC	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMC	- Índice de massa corporal
INCA	- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
JEG	- Junção Esôfago Gástrica
JGCA	- <i>Japanese Gastric Cancer Association</i>
LI	- Invasão linfática
LV	- Leucovorina
NLR	- Relação Neutrófilos/Linfócitos
PNI	- Invasão perineural

QT-Peri	- Grupo Caso
QTPeri	- Terapia perioperatória
RNA	- Ácido Ribonucleico
S-1	- TS-1 da Taiho Pharmaceutical®
SD	- Desvio padrão
SG	- Sobrevida Global
SLD	- Sobrevida Livre de Doença
SOX	- S-1 e Oxaliplatina
TRG	- Taxa de regressão tumoral
UICC	- União Internacional de Controle do Câncer
VI	- Invasão venosa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação histológica de adenocarcinoma tipo intestinal de <i>Lauren</i>	4
Figura 2 -	Representação histológica de adenocarcinoma tipo difuso de <i>Lauren</i>	5
Figura 3 -	Desenho esquemático das cadeias linfonodais perigástricas (1 a 18)	9
Figura 4 -	Fluxograma de seleção dos casos	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estadiamento TNM conforme a 8ª edição da AJCC.....	7
Quadro 2 - Estadiamento do câncer gástrico conforme a 8ª edição da AJCC.....	7

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Característica clínicas	38
Tabela 2 -	Resultados cirúrgicos de acordo com os grupos Cirurgia vs. QT-Peri	39
Tabela 3 -	Complicações pós-operatórias	40
Tabela 4 -	Características Patológicas de acordo com os grupos cirurgia vs. QT-Peri	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Sobrevida livre de doença dos pacientes dos grupos cirurgia e QT-Peri (p = 0,095) (curva de Kaplan-Meier e teste do Log-rank).....	43
Gráfico 2 -	Sobrevida global dos pacientes dos grupos Cirurgia e QT-Peri (p = 0,022) (curva de Kaplan-Meier e teste do Log-rank).....	44
Gráfico 3 -	Sobrevida global e sobrevida livre de doença dos grupos QT-Peri -TRG 0/1/2, TRG 3 e Cirurgia (curva de Kaplan-Meier e teste do Log-rank).....	45
Gráfico 4 -	Sobrevida global e sobrevida livre de doença em 5 anos dos grupos QT-Peri pN0, QT-Peri pN+, Cirurgia pN0 e Cirurgia pN+ (curva de Kaplan-Meier e teste do Log-rank)	45

RESUMO

Charruf AZ. *Impacto da quimioterapia perioperatória nos resultados cirúrgicos e patológicos de pacientes com câncer gástrico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: o Câncer de Estômago (CG) representa uma das principais causas de mortes por Câncer no mundo. Apesar dos avanços médicos, sua letalidade permanece alta. A Quimioterapia perioperatória (QTPeri) somada à cirurgia padrão, com linfadenectomia adequada, representa uma opção ao tratamento curativo para pacientes com câncer gástrico avançado (CG). **Objetivo:** avaliar, além de suas características clínicas e os resultados patológicos e cirúrgicos de pacientes com GC que receberam QTPeri, seu impacto na sobrevida. **Métodos:** trata-se de um estudo retrospectivo do tipo caso-controle, pareado cuja correspondência foi realizada com o uso de um protocolo 1:1 (pareamento simples), sendo escolhido o algoritmo mais próximo. O pareamento foi realizado sem reposição. **Resultados:** um total de 45 casos com QTPeri foi pareado com 45 pacientes submetidos à gastrectomia inicial para as seguintes características: sexo, idade, tipo de gastrectomia, extensão da linfadenectomia, ASA, tipo histológico, cT e cN. Os grupos QT-Peri e Cirurgia após pareamento, apresentavam características clínico-laboratoriais semelhantes, com exceção para a média da taxa de neutrófilos/linfócitos (4,38 vs. 1,65, $p < 0,001$), o grupo QT-Peri teve tumores menores (4,9 vs. 6,8 cm $p = 0,006$), menor taxa de invasão linfático (40% vs. 73,3%, $p = 0,001$), menor taxa de invasão venosa (17,8% vs. 46,7%, $p = 0,003$) e menor taxa de invasão perineural (35% vs. 77,8%, $p < 0,0001$). O grupo QT-Peri apresentou ainda predomínio de pT1/pT2 (44,4% vs. 6,7%, $p < 0,001$) e predomínio de pN0 (46,7% vs. 15,6%, $p = 0,001$). O grupo Cirurgia apresentou predomínio de complicações pós-operatórias maiores (grau III/IV e V de *Clavien-Dindo*) quando comparado ao grupo QT-Peri (24% vs. 6,7%, respectivamente, $p = 0,02$), bem como maior tempo de internação hospitalar (17 vs. 10,8 dias, $p = 0,005$). A sobrevida global, em 5 anos, estimada de toda população foi de 51,1%, e os pacientes no grupo QT-Peri apresentaram melhor sobrevida em comparação aos pacientes do grupo Cirurgia ($p = 0,022$). **Conclusão:** constatou-se uma influência positiva nos resultados patológicos e cirúrgicos dos pacientes submetidos a tratamento QTPeri, independente do esquema quimioterápico realizado.

Descritores: Neoplasias gástricas; Gastrectomia; Complicações pós-operatórias; Quimioterapia; Terapia neoadjuvante.

ABSTRACT

Charruf AZ. *Impact of perioperative chemotherapy on surgical and pathological results of gastric cancer patients* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Background: gastric Cancer (CG) represents one of the main causes of cancer deaths in the world. Despite medical advances, its lethality remains high. Perioperative chemotherapy (QTPeri) in addition to standard surgery, with adequate lymphadenectomy, represents an option for curative treatment for patients with advanced CG. **OBJECTIVE:** To evaluate the clinical-pathological characteristics and surgical results of patients with CG who received QTPeri and its impact on survival. **Methods:** this is a retrospective case-control study, matching whose correspondence was performed using a 1: 1 correspondence protocol (simple pairing), with the closest algorithm being chosen. Pairing was performed without replacement. A total of 45 QT-Peri cases were matched with 45 patients who underwent initial gastrectomy for the following characteristics: sex, age, type of gastrectomy, extension of lymphadenectomy, ASA, histological type, cT and cN. **Results:** the QT-Peri and Cirurgia groups, after pairing, had similar clinical laboratory characteristics, except for the median neutrophil / lymphocyte rate (4.38 vs. 1.65, $P < 0.001$), the QT-Peri group had smaller tumors (4, 9 vs. 6.8 cm $P = 0.006$), lower rate of lymphatic invasion (40% vs. 73.3%, $P = 0.001$), lower rate of venous invasion (18% vs 46.7%, $P = 0.003$) and lower perineural invasion rate (35% vs 77.8%, $P < 0.0001$). There was also a predominance of pT1 / pT2 (44.4% vs. 6.7%, $p < 0.001$) and a predominance of pN0 (46.7% vs. 15.6%, $p = 0.001$). The Cirurgia group showed a predominance of major postoperative complications (grade III / IV and V of Clavien-Dindo) when compared to the QT-Peri group (24% vs. 6.7%, respectively, $P = 0.02$), as well as a longer hospital stay (17 vs 10.8 days, $P = 0.005$). The estimated overall 5-year survival of the entire population was 51.1%, being 62% in the QT-Peri group and 40% in the Cirurgia group, there was a statistically significant difference between the two groups, with $p = 0.037$. **Conclusion:** in our study, a positive influence was observed on the pathological and surgical results of patients undergoing treatment with QTPeri, regardless of the chemotherapy regimen performed.

Descriptors: Gastric neoplasms; Gastrectomy, Postoperative complications; Drug therapy; Neoadjuvant therapy.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer Gástrico

O Câncer Gástrico (CG) é um problema de saúde mundial, com mais de 1 milhão de novos casos por ano, sendo a quinta maior causa de câncer no mundo¹. No Brasil, estima-se cerca de 21.480 novos casos em 2023, sendo 13.340 em homens e 8.140 em mulheres; em 2020 foram registrados 13.850 óbitos decorrentes do CG².

A despeito dos avanços no controle dos fatores de risco e no tratamento do CG, sua alta letalidade é um desafio. O CG permanece sendo à terceira principal causa de morte oncológica em todo o mundo¹. Justifica-se a alta letalidade à sua agressividade, à demora na realização de seu diagnóstico e à baixa resposta ao tratamento quimio ou radioterápico.

Globalmente o CG é uma doença de mau prognóstico, com letalidade próxima a 70%, cuja única terapia curativa permanece sendo a ressecção cirúrgica ou endoscópica. Entretanto, quase metade dos pacientes acaba não sendo candidatos a tal terapia, uma vez que eles são diagnosticados em fases avançadas da doença, o que limita as perspectivas de tratamento e que leva a esse grupo há uma sobrevida mediana inferior a 12 meses³⁻⁵.

1.2 Epidemiologia

Existem diferenças geográficas na prevalência e mortalidade do CG, com taxas mais elevadas em países do Leste asiático, na Europa oriental e na América do Sul¹. Vários fatores justificam tais diferenças, como características relacionadas à predisposição genética das populações, maior exposição a fatores de riscos conhecidos como dieta e nível socioeconômico e a prevalência de infecções bacterianas e virais. Além disso, a incidência do CG é aproximadamente duas vezes maior em homens do que em mulheres, e mais de 50% de seus casos ocorrem em idade superior a 50 anos^{1,6}.

No Brasil, devido às suas proporções continentais, o CG também apresenta diferenças regionais. Quanto à prevalência entre os casos oncológicos, ocupa nas regiões do Norte e do Nordeste o segundo lugar entre homens e o terceiro entre mulheres. Já nas regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste, representa o terceiro lugar entre homens e o quinto entre as mulheres. Seguindo as estatísticas mundiais, a distribuição de CG no Brasil é inversamente proporcional ao nível socioeconômico da população².

1.3 Classificação

1.3.1 Histológica

O tipo histológico mais comum do CG é o adenocarcinoma, que surge das glândulas da mucosa gástrica, compreendendo 90% a 95% dos tumores de estômago. Outros tipos histológicos menos comuns são o linfoma gástrico, o tumor neuroendócrino e o tumor estromal do trato gastrointestinal (GIST)⁷.

Os adenocarcinomas podem ser classificados de acordo com sua histologia. A classificação mais comumente utilizada é a Classificação de *Lauren*⁸, que divide o adenocarcinoma gástrico em dois tipos distintos: intestinal ou difuso. Além de diferenças histológicas, esses tipos apresentam diferenças epidemiológicas, etiológicas e patogênicas.

O tipo intestinal representa a variedade mais bem diferenciada, com células tumorais que tendem a se agrupar em formações glandulares ou tubulares (Figura 1)⁸. Esse tipo geralmente está relacionado a fatores ambientais e comportamentais do indivíduo, sendo mais prevalente nas áreas geográficas com grande incidência de CG, apresentando relação com idades avançadas, sexo masculino, baixo nível socioeconômico e à infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Caracterizam-se por menor grau de invasão da parede do órgão, e a maior tendência a disseminação linfática e hematogênica.

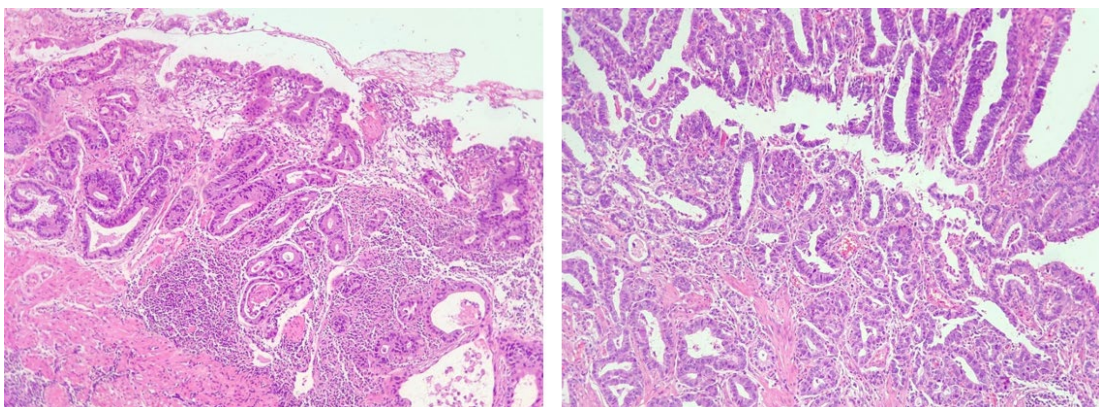


Figura 1 - Representação histológica de adenocarcinoma tipo intestinal de *Lauren* (imagem gentilmente cedida pelo Departamento de Patologia do ICESP)

O tipo difuso representa a variedade menos diferenciada e origina-se do epitélio gástrico normal, sem aparente lesão pré-neoplásica. Apresenta perda da coesão entre as células, que são encontradas espalhadas ou em pequenos agrupamentos celulares; raramente estruturas glandulares são identificadas (Figura 2)⁸. Seu comportamento é mais agressivo quando comparado ao tipo intestinal, com tendência maior a infiltração da parede gástrica. Não há distinção entre os sexos, sendo mais comum em indivíduos jovens. Diferentemente do tipo intestinal, os fatores ambientais não parecem ter grande impacto em sua gênese, e sua principal via de carcinogênese é a perda da expressão da E-caderina⁹. A E-caderina é uma glicoproteína expressa pelo gene CDH1, que atua como supressor tumoral ao exercer o papel de molécula de adesão celular, desempenhando um papel crucial no estabelecimento da arquitetura epitelial e na manutenção da polaridade e diferenciação celular, enquanto a desregulação da E-caderina contribui para invasão e disseminação tumoral¹⁰. Mutações do gene CDH1 ocasiona perda da expressão de E-caderina e está associada ao adenocarcinoma gástrico do tipo difuso¹¹.

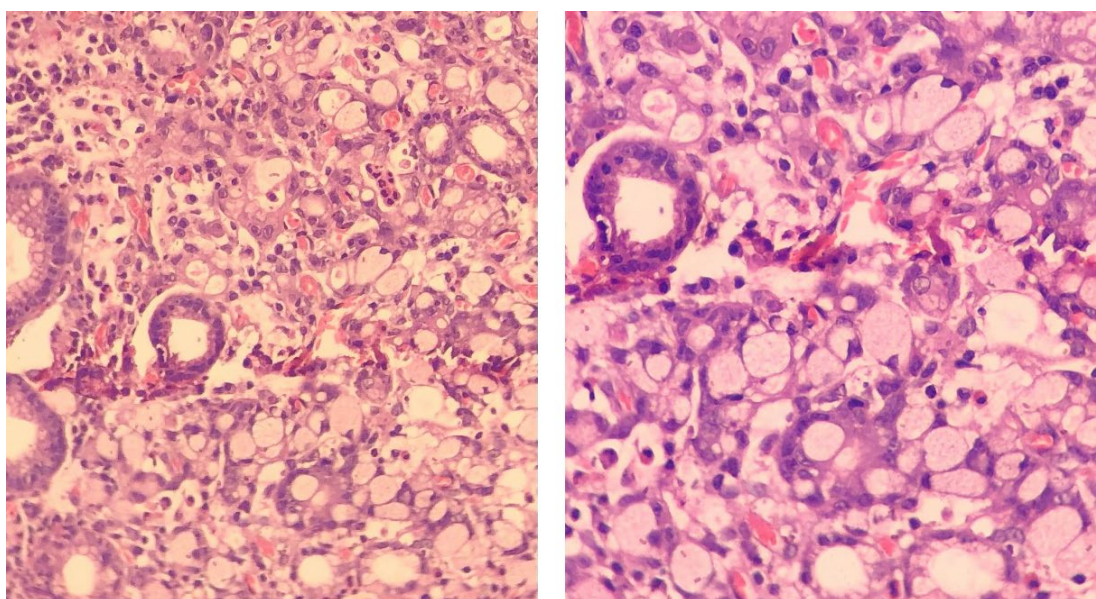


Figura 2 - Representação histológica de adenocarcinoma tipo difuso de *Lauren* (imagem gentilmente cedida pelo Departamento de Patologia do ICESP)

1.3.2 Topográfica

Os CGs são divididos de acordo com a sua localização topográfica em tumores de Cárdia, Corpo, Fundo e Antro. A localização topográfica da lesão Gástrica, influencia diretamente o trajeto da disseminação oncológica na linfa e, conseqüentemente, o comprometimento de cadeias linfonodais. Essa classificação irá determinar a escolha do tipo de intervenção cirúrgica, o tipo de gastrectomia a ser realizada (subtotal vs. total) e as cadeias linfonodais participantes da linfadenectomia¹².

Em recente publicação da 8ª edição da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)¹², propõe-se que tumores localizados na Junção Esôfago Gástrica (JEG) e na Cárdia sejam analisados de acordo com seu epicentro. Caso o epicentro esteja localizado a menos de 2 centímetros da JEG, recomenda-se o tratamento semelhante ao tratamento para Câncer de Esôfago¹². Essa recomendação deve-se principalmente pelo fato de o comportamento biológico desses tumores serem mais semelhantes ao adenocarcinoma de esôfago distal do que ao comportamento dos tumores gástricos. Eles diferem-se em fatores de riscos, prognósticos e em resposta a quimioterapia ou radioterapia¹³.

1.3.3 Estadiamento TNM

De acordo com publicação da 8ª edição da AJCC¹², realiza-se o estadiamento do CG baseado no grau de invasão tumoral na parede do Estômago (categoria T), no número de linfonodos comprometidos (categoria N) e na presença de metástase à distância (categoria M). Verifica-se, no Quadro 1, a descrição de cada uma das categorias TNM e, no Quadro 2, o estadiamento do CG.

Quadro 1 - Estadiamento TNM conforme a 8ª edição da AJCC¹²

Categorias	Descrição
T	
TX	Tumor primário não localizado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	
T1a	Tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa
T1b	Tumor invade submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor com invasão do tecido conectivo subseroso, sem invasão da serosa ou de órgãos adjacentes
T4	
T4a	Tumor invade serosa gástrica (peritônio visceral)
T4b	Tumor invadindo órgãos adjacentes
N	
NX	Linfonodo regional não identificado
N0	Ausência de metástases linfonodal em linfonodos regionais
N1	Metástases em 1 ou 2 linfonodos regionais
N2	Metástases de 3 a 6 linfonodos regionais
N3	
N3a	Metástases de 7 a 15 linfonodos regionais
N3b	Metástases acima de 15 linfonodos regionais
M	
M0	Sem metástases a distância
M1	Presença de metástases a distância

Quadro 2 - Estadiamento do câncer gástrico conforme a 8ª edição da AJCC¹²

	N0/M0	N1/M0	N2/M0	N3a/M0	N3b/M0	N0-3B/M1
T1	IA	IB	IIA	IIB	IIIB	IV
T2	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
T3	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
T4a	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV
T4b	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IV

1.4 Tratamento

Apesar dos avanços no tratamento do CG, a ressecção cirúrgica ou endoscópica ainda é etapa obrigatória no tratamento com intenção curativa.

1.4.1 Tratamento Endoscópico

A ressecção endoscópica pode ser considerada como tratamento definitivo para casos selecionados de CG precoces. Define-se CG precoce como adenocarcinoma gástrico com invasão restrita à camada mucosa ou submucosa (T1), independentemente da presença de linfonodo acometido¹⁴.

Existem dois procedimentos indicados para a realização do tratamento endoscópico do CG: a Ressecção da Mucosa por Endoscopia (EMR) e a Dissecção Endoscópica da Submucosa (ESD)¹⁴.

A ressecção endoscópica é reservada para as lesões com baixo risco de apresentar acometimento linfonodal (menores que 1%) e deve ser realizada somente quando for possível a ressecção em bloco da lesão¹⁴. De acordo com a *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA) - em sua última diretriz de 2021, os critérios absolutos para realização de ressecção endoscópica do CG para ressecções por EMR e ESD são tumor bem diferenciado, ausência de ulceração, tumores restritos a mucosa (T1a) e diâmetro menor ou igual a 2 cm. Hasuike *et al.*¹⁵ identificaram a segurança da realização de ESD em pacientes com tumores bem diferenciados e restritos à mucosa, com diâmetro maior do que 2 cm quando há ausência de ulceração, e menores ou iguais a 3 cm quando há presença de ulceração. Esses critérios foram incluídos como critérios absolutos para ressecção por ESD, pela JGCA.

1.4.2 Tratamento Cirúrgico

O principal tratamento curativo para o CG é a gastrectomia com linfadenectomia adequada. Essa gastrectomia é indicada nos casos precoces que não preenchem os critérios absolutos de ressecção endoscópica e nos casos com estadiamento clínico cT superior a cT1a e em todos os casos com linfonodos suspeitos, com estadiamento maior ou igual a cN1¹⁴.

Definiram-se os níveis de linfadenectomias D1 ou D2 baseados nos dados do registro japonês, que realizou uma divisão dos linfonodos abdominais em estações, apresentando um mapeamento de probabilidade de metástases em cada uma das estações, de acordo com a localização do tumor primário¹⁴.

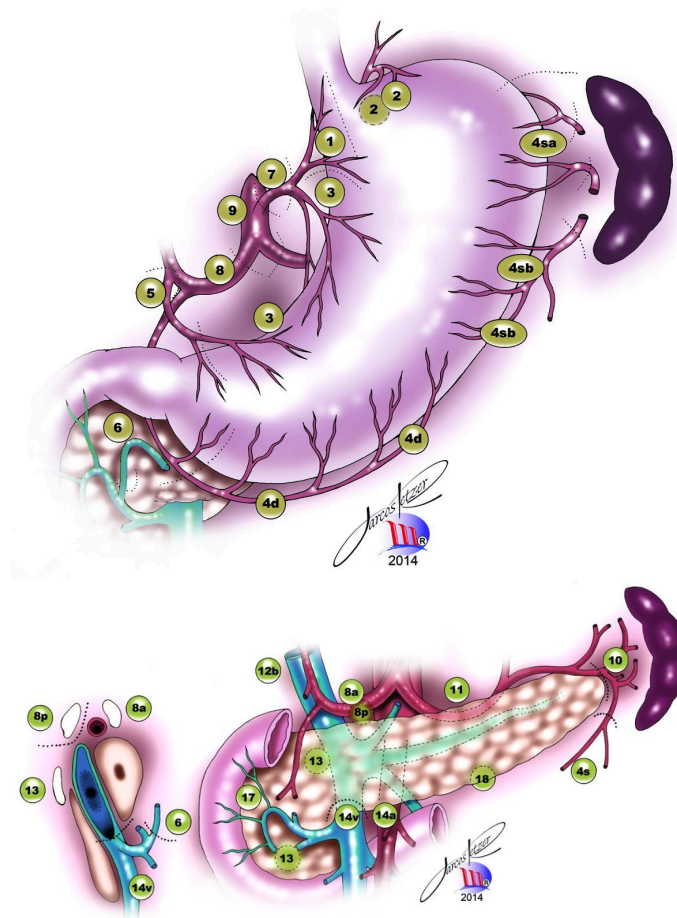


Figura 3 - Desenho esquemático das cadeias linfonodais perigástricas (1 a 18) (adaptado de *Japanese Gastric Cancer Association*¹⁴)

Assim, na linfadenectomia D1, os linfonodos perigástricos ao longo da artéria gástrica esquerda são removidos. Na linfadenectomia D2, por sua vez, além da remoção dos linfonodos D1, também são removidos os linfonodos ao longo das artérias hepática comum, hepática própria e esplênica, bem como aqueles ao longo do tronco celíaco. Dependendo da localização tumoral e do grau de acometimento da parede do órgão, haverá pequenas diferenças nos linfonodos removidos na linfadenectomia D2, como no caso da remoção dos linfonodos do hilo esplênico em tumores localizados no fundo gástrico¹⁴.

Segundo Katai *et al.*¹⁶, após revisão dos resultados de 118.367 pacientes operados com Câncer Gástrico no Japão entre os anos de 2001 e 2007, identificaram taxa de sobrevida global desses pacientes em 5 anos de 71,1%. Os ótimos resultados japoneses são sustentados pelo comprometimento na realização de cirurgia considerada padrão, com ressecção R0 e linfadenectomia D1 ou D2 associada. No estudo, 87,9% dos operados apresentaram ressecção R0, dos quais 76,6% receberam linfadenectomia D2 ou superior, e 93,9% linfadenectomia igual ou superior a D1. Embora os resultados sejam surpreendentes e sustentados pela efetividade cirúrgica, o alto índice de estádios iniciais (58,7 % dos pacientes apresentaram estágio patológico I) dificulta a reprodutibilidade dos resultados no ocidente, onde os tumores são diagnosticados em estádios mais avançados.

Em 2004, o *Dutch Gastric Cancer Group Trial*¹⁷ falhou em demonstrar benefícios na sobrevida a longo prazo após 11 anos de seguimento em pacientes ocidentais submetidos à linfadenectomia D1 vs. D2 (30% vs. 35%; p = 0,53), além de demonstrar aumento de morbidade e mortalidade na cirurgia com linfadenectomia D2. Entretanto, em 2010, com a publicação dos resultados do seguimento de 15 anos,

os pacientes submetidos à linfadenectomia D2 apresentaram menor recorrência locoregional, bem como menor taxa de mortalidade em comparação ao grupo D1 (29% vs. 21% $p = 0,34$). Importa ressaltar que a população recrutada nesse estudo, além de diferenças étnicas e corporais, apresentavam estádios mais avançados de doença em comparação à população japonesa. Ademais, somente 71% dos pacientes estudados foram submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

Assim, a gastrectomia subtotal ou total associada à linfadenectomia D2 é hoje o tratamento de escolha recomendado pelas diretrizes japoneses, para tumores que invadam além da muscular própria (cT2 ou superior) ou que apresentem linfonodos comprometidos (cN+). (14) Apesar de também serem amplamente praticadas em muitos países ocidentais, incluindo o Brasil¹⁸, somente recentemente estudos ocidentais conseguiram reproduzir a segurança e a melhora na sobrevida encontradas nos países asiáticos¹⁹⁻²¹.

Ramos *et al.*²¹ demonstraram que dos 934 pacientes com CG submetidos a procedimentos cirúrgicos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HCFMUSP), somente 68,3% foram submetidos à ressecção endoscópica ou cirurgia com intenção curativa, demonstrando o alto número de pacientes com estádios avançados ao diagnóstico no Brasil. A linfadenectomia D2 foi realizada em 83,5% dos casos, e a sobrevida global em cinco anos dos pacientes submetidos a tratamento endoscópico e cirúrgico com intenção curativa foi de 90,5% e 71,2%, respectivamente.

No mesmo estudo, identificaram-se os fatores de risco independentes para pior prognóstico nos pacientes com CG submetidos a tratamento cirúrgico potencialmente curativo, sendo estes: idade maior ou igual a 70 anos (razão de chance=1,5; $p = 0,019$), classificação de risco cirúrgico da *American Joint Committee on Cancer* (ASA) III/IV

(razão de chance = 2,08; $p < 0,001$); gastrectomia total (razão de chance = 1,58; $p = 0,008$); linfadenectomia D1 (razão de chance = 2,19; $p < 0,001$); tipo difuso ou misto (razão de chance = 1,49; $p = 0,002$), pT3/pT4 (razão de chance = 2,92; $p < 0,001$) e pN+ (razão de chance = 3,03; $p < 0,001$).

1.4.3 Terapia Adjuvante

A recorrência após a ressecção cirúrgica no CG, mesmo quando obtidas margens cirúrgicas negativas (R0) e linfadenectomia adequada, é um fator de constante preocupação médica. Infelizmente, a ocorrência de recidiva, tanto local como à distância, é frequente, e nesses casos, uma nova abordagem cirúrgica apresenta baixa taxa de sucesso²².

Frente a esse cenário, diversos estudos ao longo dos anos avaliaram os benefícios do tratamento quimioterápico e/ou radioterápico adjuvante no tratamento do CG²³⁻²⁵.

Nos países asiáticos, especialmente no Japão e na Coreia do Sul, o tratamento padrão para o CG nos estádios II e III é a gastrectomia com linfadenectomia D2, seguida de quimioterapia adjuvante. A evidência dessa recomendação para a população asiática vem dos significativos resultados do ACTS-GC *trial*²⁶, CLASSIC *trial*²⁷ e JACCRO GC-7 *trial*²⁸ que demonstraram aumento de aproximadamente 10% na taxa de sobrevida global em 5 anos, em relação à população submetida à cirurgia isolada. Nesses países, indica-se a utilização de S-1 por um ano ou 6 meses de capecitabina em associação à oxaliplatina. O S-1 associado à docetaxel também pode ser considerado para o tratamento no CG em estágio III.

Entre as fluoropirimidinas, o 5 Fluorouracil (5-FU) é um quimioterápico empregado no tratamento de muitos tipos de câncer, cujo mecanismo de farmacodinâmica envolve sua conversão em monofosfato de fluorodeoxiuridina (FdUMP). O FdUMP é um metabólito ativo que age inibindo a enzima timidilato sintetase (TS), responsável pela síntese de timidina monofosfato. Como consequência, há bloqueio da produção de timidina para a síntese de DNA, levando a célula à apoptose. O 5-FU também é convertido em monofosfato de fluorouridina (FUMP), que pode ser submetido a duas fosforilações sucessivas para formar o difosfato de fluorouridina (FUDP) e, em seguida, o trifosfato de fluorouridina (FUTP), o qual pode ser incorporado no Ácido Ribonucleico (RNA) em vez de uridina-5-trifosfato (UTP), interferindo no processamento do RNA. A citotoxicidade resulta da interferência do fármaco na replicação do RNA e da depleção da timidina, que segue ligada com a enzima TS²⁹.

Quando administrada por via intravenosa, mais de 80% do 5-FU é metabolizado e inativado no fígado pela enzima diidropirimidina desidrogenase (DPD). Mutações genéticas podem estar presentes em alguns indivíduos, levando a não expressão dessa enzima, o que pode provocar efeitos adversos graves devido ao acúmulo do fármaco no organismo³⁰.

A dificuldade da administração intravenosa da droga devido ao controle dos níveis séricos ideais propiciou à procura de alternativas. A infusão contínua de 5-FU associado à biomodulação de agentes como leucovorina (LV)³¹, ou regimes usando pró-drogas de 5-FU disponíveis por via oral – como capecitabina e S-1 – foram propostos para a obtenção de efeitos antitumorais favoráveis, uma vez que podem ajudar a evitar a eliminação de 5-FU³².

O S-1 (TS-1 da Taiho Pharmaceutical[®]) é uma combinação oral ativa de tegafur (um pró-fármaco que é convertido pelas células em fluorouracil), gimeracil (um inibidor da DPD, que degrada o fluorouracil) e oteracil (que inibe a fosforilação de fluorouracil no trato gastrointestinal, reduzindo assim os efeitos tóxicos gastrointestinais do fluorouracil)³³. O S-1 foi autorizado para tratamento do CG no Japão em 1999, seguido da Coreia do Sul, da China, de Cingapura e de Taiwan. As alterações realizadas no 5-FU permitiram o desenvolvimento de uma droga oral, de fácil administração, de efeito prolongado e de baixa toxicidade gastrointestinal, o que mudou o tratamento do CG avançado nos países asiáticos.

Enquanto o S-1 é predominantemente utilizado nos países asiáticos, a Capecitabina tem demonstrado boa tolerância em países ocidentais. A capecitabina (Xeloda[®]) é um carbamato de fluoropirimidina oral, projetada para liberação de 5-FU dentro das células tumorais. A Capecitabina é absorvida como uma molécula intacta e convertida em 5-FU predominantemente no tecido tumoral, devido à alta atividade da enzima timidina fosforilase no tumor. A conversão enzimática de capecitabina ocorre em três etapas. Na primeira fase, a capecitabina é hidrolisada pela carboxilesterase hepática para 5'-desoxi-5-fluorocitidina, que é então convertido a 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) pela citidina desaminase nas células tumorais e no fígado. A terceira e última etapa envolve a conversão de 5'-DFUR em 5-FU pela timidina fosforilase, preponderantemente no tecido tumoral. A sua conversão, bem como sua ação diretamente nas células tumorais, reduz a exposição sistêmica do 5-FU, reduzindo efeitos colaterais enquanto aumenta a concentração de 5-FU no tecido tumoral³⁴.

Recentemente, o estudo *ARTIST 2 trial*³⁵, comparou a utilização de S-1 (40 mg a 60 mg, duas vezes ao dia, por 4 semanas, com duas de descanso) por 1 ano, e o uso de S-1 (2 semanas, com 1 semana de descanso) associado oxaliplatina 130 mg/m² (a cada 3 semanas) por 6 meses (SOX), em pacientes com estágio II e III submetidos a gastrectomia D2. Os autores encontraram um ganho na sobrevida livre de doença de 3 anos no grupo SOX comparado ao grupo S1 (74,8% vs. 64,3%, respectivamente). Esses resultados devem trazer alterações em breve nas indicações de terapia adjuvante nos países asiáticos.

Os compostos derivados de platinas utilizados como quimioterápicos no CG são: cisplatina e oxaliplatina, que são drogas amplamente utilizadas no tratamento do câncer de ovário, de testículos, de pulmão, de cabeça e pescoço e de colorretal.

A cisplatina foi o primeiro derivado de platina sintetizado, sendo aprovado para uso em 1978. É um agente alquilante, que tem efeito principalmente no DNA de dupla hélice (no nitrogênio 7 de guanina ou adenosina), formando conexões intra e interfitas, conhecidas como adutos. Os adutos formados entre duas bases puras adjacentes (entre duas guaninas ou entre guanina e adenosina) localizadas na mesma fita ou em fitas diferentes levam à distorção da estrutura do DNA. A replicação e a transcrição são então interrompidas, e os adutos de DNA-cisplatina são reconhecidos por agentes de reparos de DNA, podendo acarretar apoptose³⁶. As células incorporam cisplatina por meio de difusão passiva e transportada por uma proteína transmembrana chamada transportador cobre 1 (CTR1). Células tumorais podem desenvolver resistência à cisplatina ao desregular esse transportador, dificultando a incorporação da cisplatina, ou ao realizar o confinamento e degradação pelo citoplasma³⁷. A cisplatina apresenta inúmeros efeitos colaterais agudos e tardios,

como náuseas, vômitos, nefrotoxicidade, mielossupressão (trombocitopenia, leucopenia, anemia), neuropatia periférica e ototoxicidade, que limita a dosagem do tratamento³⁸.

A oxaliplatina é um análogo da platina de terceira geração, liberado para uso em 2002 no tratamento de câncer colorretal. Essa droga é composta por um átomo de platina associado ao oxalato e um ligante, o diaminociclohexano (DACH). O oxalato limita sua toxicidade, e o DACH desempenha papel importante na citotoxicidade, evitando também resistência cruzada com a cisplatina. As características lipofílicas do DACH aumentam a absorção passiva da oxaliplatina quando comparada à cisplatina. Isso explica por que a oxaliplatina usa outras vias de incorporação celular, como transportadores de cátions orgânicos (OCT1 e OCT2)³⁶. A absorção da oxaliplatina pelos transportadores CTR1 é uma via menos importante, o que torna sua desregulação com baixo potencial de causar resistência³⁷.

Da mesma forma que a cisplatina, a oxaliplatina essencialmente forma reticulações entre guaninas adjacentes ou entre guanina e adenina. No entanto, os adutos de oxaliplatina-DNA são mais eficientes na inibição da síntese de DNA. O tamanho volumoso e as propriedades lipofílicas do ligante DACH permitem que a oxaliplatina induza distorções conformacionais do DNA e que conduza a um reconhecimento específico de adutos de DNA-oxaliplatina. Esses adutos sofrem menos ações de enzimas de reparo, facilitando a morte celular³⁶. A oxaliplatina é mais bem tolerada do que a cisplatina, sendo assim uma alternativa à cisplatina em pacientes intolerantes³⁹. Esse medicamento quimioterápico apresenta menor toxicidade hepática ou renal, mas pode induzir neuropatia sensorial³⁷.

Embora a quimioterapia adjuvante também seja bem estabelecida nos países ocidentais, estudos não demonstraram os mesmos benefícios encontrados nas pesquisas asiáticas⁴⁰⁻⁴³. O ponto em comum entre eles é o tratamento cirúrgico tecnicamente inadequado, sem linfadenectomia D2, o que apresenta potencial de influenciar os resultados. A população ocidental também parece apresentar menor tolerância à quimioterapia adjuvante no CG, com alta taxa de abandono do tratamento⁴⁴.

Nos países ocidentais, a quimiorradiação é considerada uma alternativa importante no tratamento adjuvante, principalmente após cirurgias consideradas incompletas⁴⁵.

A quimiorradioterapia ganhou grande importância no CG após publicação do estudo *Intergroup 0116*, liderado por Macdonald *et al.*⁴⁵, que comparou a cirurgia isolada com a cirurgia associada à quimioterapia pós-operatória (5-FU e leucovorin) e à radioterapia com 4500 centigray (cGy) em 25 sessões. Identificou-se, no estudo, um aumento de sobrevida no grupo quimiorradioterapia comparado ao grupo cirurgia isolada (36 meses vs. 27 meses, respectivamente, $p = 0,005$). Embora esse aumento de sobrevida pareça animador, alguns pontos devem ser destacados neste estudo: a) apesar da gastrectomia D2 ter sido recomendada, ela foi realizada em apenas 10% dos pacientes, mesmo que 85% deles tenham apresentado metástases linfonodal; b) 20% dos tumores tratados eram da JEG, como discutido anteriormente, com comportamento biológico diferente do tumor gástrico e mais sensível à radioterapia; c) somente 64% dos pacientes terminaram o tratamento proposto; d) baixa sobrevida global, mesmo em pacientes do grupo quimiorradioterapia 39% contra 28% do grupo cirurgia.

No oriente, o *ARTIST 2 trial*³⁵ incluiu um terceiro grupo, associando radioterapia ao esquema SOX, além do grupo S-1 isolado e do grupo SOX já citados no presente estudo. Não houve benefício na associação da radioterapia nessa população. Provavelmente a radioterapia perdeu sua vantagem em um grupo submetido à cirurgia padrão.

1.4.4 Terapia Perioperatória

Os resultados não muito significativos relacionados ao tratamento adjuvante no ocidente, associado ao diagnóstico de estádios avançados de CG, levaram pesquisadores a procurar alternativas ao tratamento. Resultados consideráveis de terapia neoadjuvante para outros tumores do TGI como reto⁴⁶ motivaram pesquisadores a estudar a terapia perioperatória (QTPeri) no CG⁴⁷.

O racional dessa busca é baseado na dificuldade de realização de quimioterapia adjuvante, devido à baixa tolerância aos esquemas propostos⁴⁷. O tratamento perioperatório visa ao *downstaging* tumoral e linfonodal, e à eliminação de possíveis micro metástases linfonodais, que, em teoria, melhorariam os resultados de uma cirurgia padrão⁴⁸.

No começo do século 21, dois importantes estudos (*MAGIC trial*⁴⁹ e o *FNCLCC-FFCD trial*⁵⁰) trouxeram grande expectativa para a comunidade científica ocidental ao demonstrarem ganho na sobrevida de pacientes com CG após a realização de QTPeri.

O *Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial*⁴⁹, estudo multicêntrico randomizado liderado pelo Reino Unido, comparou dois grupos submetidos à cirurgia para CG e de esôfago distal. Um grupo

com 250 pacientes foi submetido à realização de quimioterapia com epirrubicina, cisplatina, e infusão de fluorouracil (ECF) antes e depois da cirurgia; e outro grupo com 253 pacientes foi submetido somente à cirurgia. A quimioterapia foi realizada com três ciclos antes da cirurgia e com três ciclos depois da cirurgia. Cada ciclo de 3 semanas consistia em epirubicina (50 mg/m²) intravenoso no dia 1, cisplatina (60 mg/m²) intravenoso no dia 1, e fluorouracil (200 mg/m²) diário por 21 dias com infusão contínua.

Como resultado, o estudo demonstrou um aumento significativo na sobrevida global e na sobrevida livre de doença no grupo QTPeri em comparação com a cirurgia isolada. A incidência de complicações pós-operatórias foi semelhante nos dois grupos (45,7% no grupo QTPeri e 45,3% no grupo de cirurgia), bem como a taxa de mortalidade em 30 dias (5,65% e 5,9%, respectivamente), e a permanência hospitalar mediana (13 dias em ambos os grupos).

Sobre os resultados patológicos, constatou-se que o diâmetro máximo médio do tumor ressecado foi menor no grupo QTPeri (3 cm vs. 5 cm, $p < 0,001$); entre os casos operados, houve proporção maior de tumores em estádios iniciais (T1 e T2) no grupo QTPeri (51,7% vs. 36,8%, $p = 0,002$) e um predomínio significativo de estadiamento linfonodal menos avançado (N0 ou N1) no grupo de QTPeri (84,4% vs. 70,5%, $p = 0,01$).

Embora os resultados possam ter sido inicialmente animadores, o benefício da sobrevida global no grupo QTPeri pode ter sido mascarado pela baixa sobrevida nos dois grupos, quando comparados aos grandes centros asiáticos. Críticas a respeito da metodologia do estudo questionam: a) somente 74% dos pacientes avaliados apresentavam tumores localizados no estômago; o restante apresentava lesões no

esôfago distal ou JEG; b) apenas 67,8% dos pacientes foram submetidos à cirurgia curativa; c) 24% dos pacientes foram submetidos à esofagectomia; d) menos do que 50% dos pacientes foram submetidos à linfadenectomia D2.

Desse modo, dúvidas em relação ao benefício da QTPeri no caso de pacientes submetidos à cirurgia padrão com linfadenectomia adequada ainda permanecem.

O Estudo multicêntrico francês realizado pela *Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC) and the Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD) trials*⁵⁰, randomizou um total de 224 pacientes, sendo um braço de quimioterapia perioperatória com 113 pacientes e um braço de cirurgia isolada com 111 pacientes.

A QTPeri foi definida da seguinte maneira: dois a três ciclos pré-operatória de 5-FU (800 mg/m²/dia) em infusão contínua no dia 1 ao dia 5, e infusão de cisplatina 100 mg/m² no dia 28 de cada ciclo, seguido de cirurgia e de quimioterapia pós-operatório com mais dois ciclos semelhantes ao esquema pré-operatório. Dos 113 pacientes selecionados para QTPeri, quatro não realizaram o tratamento quimioterápico por recusa ou por intercorrências, e quatro não foram submetidos à cirurgia por progressão de doença ou por toxicidade. Um total de 38% dos pacientes apresentou toxicidade grau 3 ou 4, sendo a principal neutropenia, presente em 20% dos casos.

O estudo demonstrou ganho de sobrevida global de 5 anos de 38% vs. 24% no grupo de QTPeri, além de melhor sobrevida livre de doença (34% vs. 19%).

Vale ressaltar que não foram observadas diferenças significativas nas taxas de complicações cirúrgicas entre os grupos. Também não houve benefício da quimioterapia em relação ao *downstaging* tumoral ou linfonodal nem redução de metástases à distância.

Novamente, um aspecto a ser constatado no respectivo estudo refere-se à inclusão de pacientes com tumores localizados no esôfago e JEG. No estudo, somente 25% dos pacientes tinham tumores localizados no estômago. De acordo com esse trabalho, o objetivo inicial era avaliar os tumores da JEG, e os tumores gástricos foram incluídos em um segundo momento. Embora a gastrectomia com linfadenectomia D2 fosse recomendada, ainda não há relatos sobre a proporção de pacientes que efetivamente foram submetidos a esse procedimento.

Mesmo que os dois trabalhos tenham sido fundamentais para avaliar a contribuição da QTPeri no tratamento do CG, alguns erros metodológicos já citados previamente nos dois estudos levantaram questionamentos no público especializado, principalmente quando se compara a baixa taxa de sobrevida obtida nos dois braços do estudo com as taxas de sobrevida atingidas em centros especializados, tanto ocidentais quanto orientais.

Na tentativa de validar o tratamento perioperatório em relação à cirurgia isolada em uma população submetida à linfadenectomia D2, Schuhmacher *et al.*⁵¹ falharam em demonstrar benefício na realização de QTPeri em pacientes adequadamente operados com linfadenectomia D2. Em um estudo prospectivo randomizado com um braço de 72 pacientes submetidos à QTPeri com Cisplatina, Leucovorin e Fluoracil, foram comparados com os resultados de 72 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico *upfront*. Embora o estudo tenha mais de 50% de seus casos com pacientes apresentando tumores localizados em terço superior de Estômago (incluindo *Siewert* I, II e III), mais de 95% dos pacientes foram submetidos à Linfadenectomia D2. Ao analisar os resultados patológicos, verifica-se achados animadores como maior taxa de ressecção R0, menor diâmetro do tumor

primário, menor taxa de acometimento linfonodal e menor grau de invasão vascular ou linfática no grupo QTPeri. Apesar disso, o estudo falhou em demonstrar ganho de sobrevida no grupo QTPeri, apresentando ainda maior taxa de complicações pós-operatórias relevantes nesse mesmo grupo.

Recentemente, Al-Batran *et al.*⁵², em estudo multicêntrico alemão, demonstraram benefício na utilização de um esquema contendo docetaxel, oxaliplatina, leucovorin e fluorouracil (FLOT-4) em comparação ao esquema utilizado no *Magic trial* (ECF/ECX). O Grupo FLOT-4 apresentou mediana de sobrevida superior em relação ao grupo ECF/ECX, (50 meses *vs.* 35 meses).

Ainda que o grupo ECF/ECX tenha apresentado taxa de complicações grau 3 e 4 relacionadas à quimioterapia significativamente maiores – como vômitos, neutropenia, diarreia, eventos trombóticos e neuropatia – a ocorrência de hospitalização devido à toxicidade foi similar entre os grupos (aproximadamente 25% em ambos os grupos).

Diferentemente dos estudos anteriores, uma atenção especial foi dada aos resultados patológicos. Embora os estádios cT e cN fossem semelhantes nos dois grupos estudados, houve maior proporção de ypT1 no grupo FLOT-4 (25% *vs.* 15%). Assim como maior proporção de tumores ypN0 no grupo FLOT-4 (49% *vs.* 41%).

No entanto, ao incluir novamente pacientes com tumores de JEG junto com de estômago, realizar esofagectomia em cerca 30% dos casos e linfadenectomia D2 em menos que 60% dos casos, o estudo cometeu erros metodológicos semelhantes a de seus antecessores, falhando em esclarecer os questionamentos que o *MAGIC trial* trouxe aos cirurgiões especializados⁴⁹.

Embora os estudos que são a base para a utilização da quimioterapia perioperatória não considerem conceitos já estabelecidos sobre respostas diferentes em relação à realização de quimioterapia ou de radioterapia em tumores de estômago e de esôfago distal/JEG, além das diferenças nos resultados cirúrgicos e oncológicos inerentes ao procedimento cirúrgico (gastrectomia, extensão da dissecação linfonodal e esofagectomia), a quimioterapia perioperatória tem sido amplamente praticada em países ocidentais.

Dessa forma, o cenário atual do CG divide-se com a adoção de terapia adjuvante em países orientais, que realizam a linfadenectomia D2 de rotina, e o tratamento perioperatório em países ocidentais. Críticas em relação à qualidade da linfadenectomia D2 ainda levantam dúvidas sobre o real benefício da realização de quimioterapia perioperatório. Para muitos cirurgiões, existe ainda o receio de que a quimioterapia perioperatória poderia atrapalhar os resultados cirúrgicos e elevar suas complicações.

No Brasil, devido à ausência de estudos que avaliem o papel do tratamento neoadjuvante ou perioperatório nesta população, as orientações atualmente seguidas baseiam-se nos resultados apresentados, porém, até o momento, evidências da sua efetividade e segurança ainda são escassas^{16,18}.

Desse modo, esta pesquisa visou a avaliar os resultados da quimioterapia perioperatória em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, associado à linfadenectomia adequada no Brasil.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar os resultados cirúrgicos e patológicos dos pacientes com câncer gástrico submetidos à quimioterapia perioperatória seguida de cirurgia potencialmente curativa.

2.2 Objetivos Secundários

- Avaliar sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) dos pacientes com câncer gástrico submetidos à QT-Peri.

- Avaliar sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) nos subgrupos de acordo com a taxa de regressão tumoral (TRG) e com o status linfonodal (pN).

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo e Aspectos Metodológicos

Trata-se de um estudo retrospectivo do tipo caso-controle. Para a determinação dos grupos, os pacientes foram pareados para todas as variáveis selecionadas com a adoção de um protocolo de correspondência 1:1 (pareamento simples). O pareamento foi realizado sem reposição, o que significa que um membro do grupo controle parecia somente uma vez com um membro do grupo caso.

3.2 Seleção dos Casos

Nesta pesquisa, incluíram-se pacientes com CG, atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), no período de 2008 a 2018. Casos de CG consistiram em pacientes com o código C16 de acordo com a Classificação Internacional de Doenças — CID10, incluindo-se todas as subcategorias: C16.0 cárdia, C16.1 fundo do estômago, C16.2 corpo do estômago, C16.3 antro pilórico, C16.4 piloro, C16.5 pequena curvatura do estômago não especificada, C16.6 grande curvatura do estômago não especificada, C16.8 lesão invasiva contígua do estômago, C16.9 estômago não especificado.

Os casos foram selecionados por satisfazerem os critérios de inclusão conforme relacionados abaixo.

3.2.1 Critérios de Inclusão

- a. Pacientes com câncer de estômago do tipo adenocarcinoma confirmado por exame histopatológico.
- b. Pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante ou perioperatório, seguido de cirurgia com intenção curativa.

3.2.2 Critérios de Exclusão

- a. Pacientes submetidos a protocolos de quimioterapia paliativa.
- b. Terapia de conversão.
- c. Tumores de coto gástrico.
- d. Pacientes com tumores ativos em outros sítios.

3.2.3 Seleção dos Controles

Para cada paciente submetido à quimioterapia neoadjuvante ou perioperatória seguida de cirurgia, procurou-se identificar um paciente correspondente submetido à cirurgia com intuito curativo operado segundo os princípios oncológicos de ressecção radical, de acordo com as normas da JGCA¹⁴, sem quimioterapia pré-operatória, pareado individualmente, segundo os critérios estabelecidos.

3.2.4 Variáveis para Análise

Os dados clínicos, patológicos e de seguimento foram obtidos a partir do Banco de dados do Estômago do Serviço de Cirurgia Oncológica do Aparelho Digestivo do ICESP-HCFMUSP (Número de registro NP 993/2016 - Plataforma Brasil - registro CAAE: 62915516.2.0000.006) cujos pacientes e dados são incluídos de modo prospectivo. A presença de comorbidades foi avaliada pelo do índice de comorbidade de Charlson (ICC), sem a adição da idade e da neoplasia na pontuação⁵³.

Os valores séricos de albumina, hemoglobina, neutrófilos e linfócitos basearam-se nos resultados de exames laboratoriais mais próximos à realização da cirurgia. Utilizaram-se o peso e altura medidos no dia da internação operatória para cálculo do índice de massa corporal (IMC).

3.2.5 Seleção de Variáveis para Pareamento

As variáveis utilizadas para o pareamento dos grupos “caso” e “controle” foram determinadas com base nos fatores independentes associados a pior prognóstico, definidos por meio de publicação prévia com os resultados da experiência do tratamento cirúrgico do CG realizada no centro onde foi realizado o presente estudo²¹. Diante disso, optou-se por adotar as seguintes variáveis como critério para correspondência entre os grupos:

- a. Sexo: variável dicotômica em masculino vs. feminino.
- b. Idade: definida em pacientes com menos de 70 anos vs. pacientes com 70 anos ou mais no momento do diagnóstico.
- c. ASA⁵⁴: distribuídos entre ASA I e II vs. ASA III e IV.

- d. Tipo histológico de *Lauren*: distribuídos em tipo intestinal vs. difuso ou misto.
- e. Tipo de Gastrectomia: distribuídos em Total vs. Subtotal
- f. Estadiamento clínico Linfonodal: distribuídos entre Negativo vs. Positivo
- g. Estadiamento clínico Tumoral: a variável estadiamento tumoral foi dividida em três categorias para correspondência, baseada no estadiamento clínico tomográfico em T1 ou T2 vs. T3 ou T4a vs. T4b.
- h. Tipo de linfadenectomia: baseados na extensão da linfadenectomia realizada na cirurgia: D1 vs. D2.

O *status* cT e cN foi definido por estadiamento clínico por tomografia computadorizada, com laudo emitido por radiologista experiente. Considerou-se linfonodo metastático os gânglios maiores do que 10 mm no diâmetro do menor eixo e ovalados. O estadiamento T foi definido de acordo com a 8ª edição do *TNM/UICC Staging System*^{12,55-59}.

Toda as avaliações patológicas basearam-se nas diretrizes do *College of American Pathologists* (CAP). A TRG, também adotada pela CAP, foi definida como: TGR 0 na ausência de células neoplásicas na amostra (resposta completa); TGR 1 presenças de células tumorais únicas ou em pequenos grupos (resposta quase completa); TGR 2 câncer residual com regressão tumoral evidente, mas com presença de células neoplásicas maiores do que pequenos conglomerados (resposta parcial) e TGR 3 neoplasia residual extensa (resposta fraca ou ausência de resposta)⁶⁰.

3.3 Tratamento Perioperatório

Os tratamentos perioperatórios foram definidos pelos oncologistas clínicos da instituição, baseados nos protocolos institucionais vigentes no período de atendimento. Os protocolos habitualmente associados à quimioterapia perioperatória no CG no ICESP entre os anos de 2008 e 2018 eram:

- a. Cisplatina e Irinotecano: três ciclos pré-operatórios de Cisplatina $30\text{mg}/\text{m}^2$ e Irinotecano $60\text{ mg}/\text{m}^2$, administrados via endovenosa no primeiro e no oitavo dia de cada ciclo; os ciclos foram de 21 dias cada.
- b. Capecitabina e Cisplatina: definidos com três ciclos pré-operatórios e três ciclos pós-operatórios de Cisplatina $80\text{ mg}/\text{m}^2$ no primeiro dia de cada ciclo, seguido de Capecitabina $1000\text{ mg}/\text{m}^2$ oral de 12 em 12 horas do primeiro ao décimo quarto dia.
- c. Flox modificado: dois ciclos pré-operatórios e um ciclo pós-operatório, com duração de 8 semanas cada e infusão endovenosa de Oxaliplatina $85\text{ mg}/\text{m}^2$, na semana 1, 3 e 5, e Leucovorin $20\text{ mg}/\text{m}^2$ e 5-FU $500\text{ mg}/\text{m}^2$ a cada 7 dias, por 6 semanas.
- d. Outros: Carboplatina associado à Paclitaxel e Folfirinox (associação de fluoruracil, leucovorin, irinotecano e oxaliplatina).

3.4 Tratamento Cirúrgico

Consideraram-se os pacientes submetidos à gastrectomia com intuito curativo. Os pacientes com CG foram operados segundo os princípios oncológicos de ressecção radical, de acordo com as normas da JGCA¹⁴, e adotadas pela Associação Brasileira do Câncer Gástrico. Eles foram submetidos à gastrectomia subtotal ou total, dependendo da localização tumoral. Realizou-se a dissecação das cadeias ganglionares no nível D1 ou D2 conforme a localização tumoral e o nível de infiltração da parede.

Todos os procedimentos foram realizados por cirurgiões do Serviço de Cirurgia do Estômago, com treinamento específico e larga experiência no tratamento cirúrgico do câncer gástrico, e a reconstrução após a gastrectomia foi em Y-Roux em todos os pacientes.

3.5 Desfechos do Estudo

3.5.1 Desfechos Primários

- a. Taxa de complicações cirúrgicas: ocorridas durante a internação hospitalar ou nos 30 dias após a cirurgia. Os detalhes das complicações foram documentados e categorizados com base no sistema de classificação Clavien-Dindo⁶¹. Consideraram-se complicações maiores as classificadas como Clavien III, IV e V.
- b. Taxa de mortalidade pós-operatória: definida como morte por qualquer causa nos primeiros 30 dias após a cirurgia ou a qualquer momento durante a hospitalização inicial.
- c. Desfechos patológicos: as avaliações patológicas incluíram invasão linfática, invasão perineural, invasão venosa, pT status, pN status e grau de regressão tumoral.

3.5.2 Desfechos Secundários

- a. Sobrevida Livre de Doença;
- b. Sobrevida Global.

O seguimento dos pacientes com CG seguiu o protocolo institucional, com consultas de retorno a cada 6 meses. Os exames de imagem ficaram reservados a pacientes que apresentavam alterações na história e no exame físico, e a endoscopia digestiva alta anual nos pacientes submetidos a gastrectomia subtotal.

O diagnóstico de recidiva definiu-se como a presença de lesões com características de recidiva em endoscopia digestiva, tomografia ou demais exames de imagem, com ou sem biópsia comprobatória. Ao definir SLD, considerou-se como evento recidivas ou óbitos, no período de avaliação.

Os óbitos dentro da instituição foram definidos em registros em prontuário e baseados no resumo de alta do paciente. Os óbitos fora da instituição são definidos por anotações registradas pela assistente social em prontuário após contato telefônico com familiares. Incluíram-se, no estudo, apenas óbitos ocorridos em até 5 anos após a realização do procedimento cirúrgico.

3.6 Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número de registro NP 3.084.502 (Anexo A). A aprovação na Plataforma Brasil foi obtida em 28 de novembro de 2018, sob o CAAE 03845218.1.0000.0065 (Anexo B).

3.7 Análise Estatística

Os dados foram descritos em função da média, mediana, desvio padrão (\pm DP), mínima e máxima para as variáveis quantitativas e tabelas de frequência para as variáveis qualitativas.

A comparação entre os grupos caso e controle foi realizada pelos testes χ^2 para dados categóricos e do teste t pareado para dados contínuos.

A sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida global (SG) foram estimadas pelo método Kaplan-Meier, e o teste de log-rank foi usado para comparação entre as curvas.

Para a SLD, foi considerado o tempo decorrido entre a cirurgia e a data de diagnóstico da recidiva ou do óbito. Para SG, foi considerado o tempo, em meses, entre a data da cirurgia e a data do óbito.

A significância estatística foi definida como $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas por meio do software SPSS (versão 20, SPSS Inc., Chicago, IL).

4 RESULTADOS

4.1 Características Clínicas

Entre os anos de 2008 e 2018, foram identificados no ICESP 540 pacientes submetidos à gastrectomia potencialmente curativa. Dentre eles, 56 (10%) pacientes foram submetidos a algum tipo de tratamento quimioterápico pré-operatório, enquanto 486 (90%) foram submetidos à cirurgia sem quimioterapia pré-operatória.

Utilizando as variáveis estabelecidas para pareamento, um total de 45 pacientes submetidos a tratamento quimioterápico pré-operatório associado a tratamento cirúrgico denominado grupo “QT-Peri” (grupo caso) foram pareados com 45 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico sem quimioterapia pré-operatória, denominados grupo “Cirurgia” (grupo controle). Onze pacientes submetidos a tratamento quimioterápico perioperatório que não apresentaram correspondência no grupo submetido à cirurgia foram excluídos da análise.

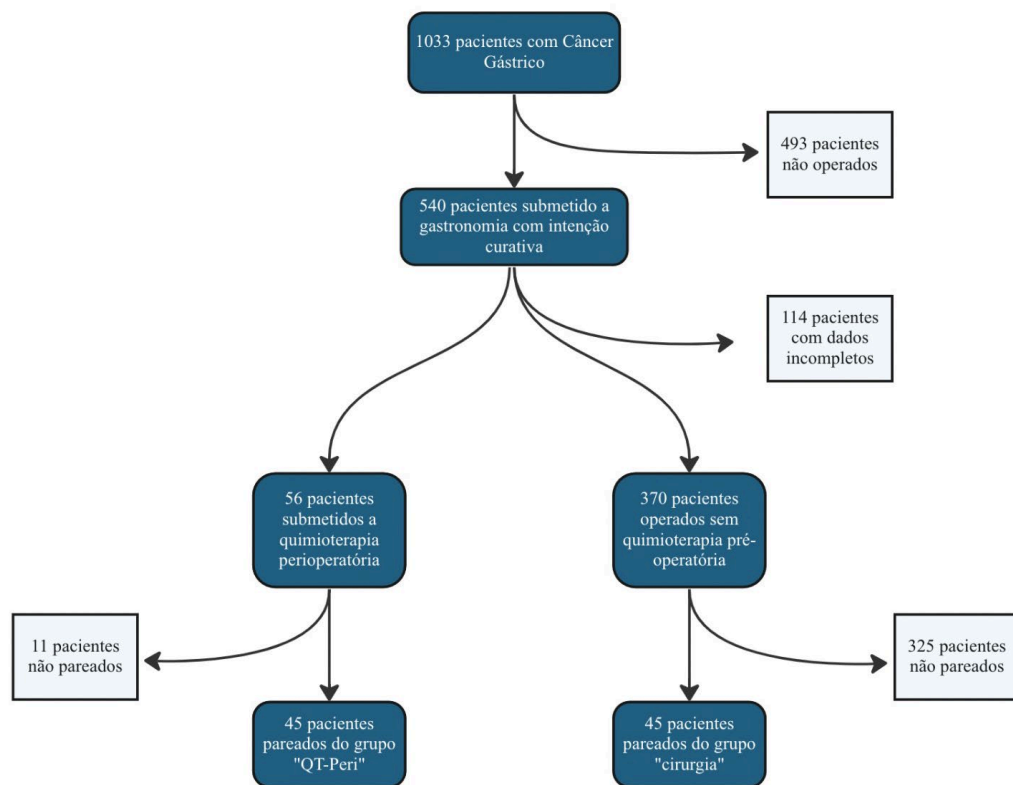


Figura 4 - Fluxograma de seleção dos casos

Dos 45 pacientes do grupo QT-Peri, 25 (55,6%) receberam esquema quimioterápico baseado em 5 Fluoruracil, 18 (40%) receberam esquema baseado em Iritotecano e Cisplatina e 2 (4,4%) receberam esquema baseado em Paclitaxel.

As características clínicas e cirúrgicas dos pacientes antes e após pareamento segundo os grupos de tratamento estão evidenciadas na Tabela 1. Ao comparar os grupos pré-pareamento e pós pareamento, constata-se a diferença entre o valor de hemoglobina, sexo, cT, cN, localização tumoral, tipo de ressecção e linfadenectomia. Após pareamento, as variáveis utilizadas no pareamento -sexo, ASA, extensão da gastrectomia, cT, cN, tipo histológico e tipo de linfadenectomia- apresentam distribuição equivalentes entre ambos os grupos QT-Peri e cirurgia ($p = 1,0$). Em relação às demais variáveis clínicas analisadas, não houve diferença entre o valor do IMC, da albumina sérica, hemoglobina e o ICC.

Tabela 1 - Característica clínicas

Variáveis	Pré-pareamento		p	Pós-pareamento		p
	Cirurgia n = 370 (%)	Quimioterapia n = 56 (%)		Cirurgia n = 45 (%)	QT-Peri n = 45 (%)	
Sexo			0,006			1
Feminino	150 (40,5)	12 (21,4)		11 (24,2)	11 (24,2)	
Masculino	220 (59,5)	44 (78,6)		34 (75,6)	34 (75,6)	
Idade (anos)			0,310			0,365
Média (DP)	63,1 (12,6)	61,5 (10,3)		64,1 (12,5)	63,0 (10,1)	
IMC (kg/cm ²)			0,418			0,438
Média (DP)	24,2 (4,9)	23,6 (4,6)		28,0 (31,8)	24,1 (4,4)	
Albumina (g/dL)			0,882			0,522
Média (DP)	3,9 (1,7)	4,0 (0,5)		3,79 (0,73)	3,92 (0,65)	
Hemoglobina (g/dL)			<0,001			0,275
Média (DP)	12,1 (2,2)	11,1 (1,7)		11,9 (2,6)	11,3 (1,6)	
NLR			<0,001			<0,001
Média (DP)	2,97 (2,9)	1,97 (1,5)		4,38 (4,44)	1,65 (0,95)	
CCI			0,234			0,796
0	241 (65,1)	41 (73,2)		35 (77,8)	36 (80)	
>1	129 (34,9)	15 (26,8)		10 (22,2)	9 (20)	
ASA			0,080			1
I/II	270 (73)	47 (83,9)		40 (88,9)	40 (88,9)	
III/IV	100 (27)	9 (16,1)		5 (11,1)	5 (11,1)	
Status cT			0,003			1
cT1/T2	152 (41,1)	10 (17,9)		3 (6,7)	3 (6,7)	
cT3/T4a	203 (54,9)	43 (76,8)		39 (86,7)	39 (86,7)	
cT4b	15 (4,1)	3 (5,4)		3 (6,7)	3 (6,7)	
Status cN			0,074			1
cN0	116 (31,4)	11 (19,6)		9 (20)	9 (20)	
cN+	254 (68,6)	45 (80,4)		36 (80)	36 (80)	
Localização tumoral			<0,001			0,306
Terço Inferior	252 (68,1)	23 (41,1)		18 (40)	24 (53,3)	
Terço Médio	46 (12,4)	8 (14,3)		8 (17,8)	7 (15,6)	
Terço Superior	64 (17,3)	24 (42,9)		18 (40)	11 (24,4)	
Total /Linite	8 (2,2)	1 (1,8)		1 (2,2)	3 (6,7)	
Tipo de ressecção			0,005			1
Subtotal	232 (62,7)	24 (42,9)		20 (44,4)	20 (44,4)	
Total	138 (37,3)	32 (57,1)		25 (55,6)	25 (55,6)	
Linfadenectomia			0,053			1
D1	64 (17,3)	4 (7,1)		1 (2,2)	1 (2,2)	
D2	306 (17,3)	52 (92,9)		44 (97,8)	44 (97,8)	
Tipo de Lauren			0,227			1
Intestinal	186 (50,3)	33 (58,9)		29 (64,4)	29 (64,4)	
Difuso/Misto	184 (49,7)	23 (41,1)		16 (35,6)	16 (35,6)	

DP: desvio padrão; NLR: Razão neutrófilo linfócito; CCI: índice Charlson-Deyo comorbidade; ASA: *American Society of Anesthesiologists*.

A respeito da relação Neutrófilo Linfócitos (NLR), o grupo QT-PERI apresentou valor inferior comparado ao grupo Cirurgia ($p < 0,001$). Resultado semelhante foi observado entre as duas amostras pré-pareamento.

4.2 Resultados Cirúrgicos

Complicações cirúrgicas ocorreram em 18 (40%) pacientes do grupo Cirurgia e em 11 (24,4%) pacientes do grupo QT-Peri. O grupo Cirurgia apresentou predomínio de complicações pós-operatórias maiores (graus III/IV e V) quando comparado ao grupo QT-Peri (11 [24%] vs. 3 [6,7%] respectivamente). Esse resultado foi significativamente relevante com $p = 0,02$. Ocorreram 2 (4,4%) mortes no grupo QT-Peri secundária a complicações pós-operatórias contra apenas 1 (2,2%) no grupo Cirurgia.

O tempo médio de internação hospitalar foi superior no grupo Cirurgia (17 dias), comparado ao grupo QT-Peri (10,8 dias). Esse resultado foi relevante significativamente com $p = 0,005$ (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados cirúrgicos de acordo com os grupos Cirurgia vs. QT-Peri

Variáveis	Cirurgia n = 45 (%)	QT-Peri n = 45 (%)	P
Complicações pós-operatórias (Clavien-Dindo)			0,066
0	27 (60)	34 (75,6)	
I - II	7 (15,6)	8 (17,8)	
III/IV/V	11 (24,4)	3 (6,7)	
Complicações pós-operatórias - Grau			0,020
Complicações menores	7 (15,6)	8 (17,8)	
Complicações maiores	11 (24,4)	3 (6,7)	
Tempo de internação (Dias)*			0,005
Média (DP)	17,0 (12,5)	10,8 (5,4)	

No que se refere às complicações pós-operatórias, fistulas de coto duodenal ou de anastomose foram os principais eventos com 14 ocorrências, 10 eventos no grupo Cirurgia e quatro eventos no grupo QT-Peri. Não houve relato de complicações maiores relacionado a fistulas no grupo QT-Peri.

Tabela 3 - Complicações pós-operatórias

Complicações	Cirurgia				QT-Peri			
	II	III	V	Total	II	III	V	Total
Fístula	6	3	1	10	4	0	0	4
Gastrointestinais	1	4	0	5	0	1	0	1
Tromboembólicas	0	1	0	1	0	0	0	0
Pulmonares	0	1	0	1	2	0	0	2
Infecciosas	0	1	0	1	2	0	2	4
Total	7	10	1	18	8	1	2	11

4.3 Resultados Patológicos

Em relação aos parâmetros patológicos, menor diâmetro da lesão ($p = 0,006$), menor invasão linfática ($p = 0,001$), venosa ($p = 0,003$) e perineural ($p < 0,001$) foram associadas ao grupo QT-Peri (Tabela 4). No que diz respeito ao estadiamento ypT, 3 pacientes (6,67%) apresentaram resposta patológica completa (ypT0).

Não houve diferença no número total de linfonodos ressecados entre os grupos ($p = 0,412$). Entretanto, a ausência de metástase linfonodal foi significativamente superior no grupo QT-Peri em comparação ao grupo Cirurgia (46,7% vs. 15,6%, respectivamente; $p < 0,001$).

Tabela 4 - Características Patológicas de acordo com os grupos cirurgia vs. QT-Peri

Variáveis	Cirurgia n = 45 (%)	QT-Peri n = 45 (%)	p
Diâmetro tumoral (cm)*			0,006
Média (DP)	6,8 (3,8)	4,9 (3,1)	
Diferenciação Tumoral			0,673
Bem/Moderadamente diferenciado	22 (48,9)	24 (53,3)	
Indiferenciado	23 (51,1)	21 (46,7)	
Invasão Linfática			0,001
Não	12 (26,7)	27 (60)	
Sim	33 (73,3)	18 (40)	
Invasão Venosa			0,003
Não	24 (53,3)	37 (82,2)	
Sim	21 (46,7)	8 (17,8)	
Invasão Perineural			<0,001
Não	10 (22,2)	29 (64,4)	
Sim	35 (77,8)	16 (35,6)	
pT			<0,001
pT1/T2	3 (6,7)	20 (44,4)	
pT3/T4	42 (93,3)	25 (55,6)	
pT			<0,001
pT0	0 (0)	3 (6,7)	
pT1	0 (0)	9 (20)	
pT2	3 (6,7)	8 (17,8)	
pT3	18 (40)	19 (42,2)	
pT4a	18 (40)	5 (11,1)	
pT4b	6 (13,3)	1 (2,2)	
Número de Linfonodos*			0,412
Média (DP)	45,9 (20,6)	42,6 (18,1)	
pN			0,001
pN0	7 (15,6)	21 (46,7)	
pN+	38 (84,4)	24 (53,3)	
pN			<0,001
pN0	7 (15,6)	21 (46,7)	
pN1	5 (11,1)	10 (22,2)	
pN2	14 (31,1)	9 (20)	
pN3	19 (42,2)	5 (11,1)	
pM			0,078
pM0	42 (93,3)	45 (100)	
pM1	3 (6,7)	0 (0)	
Estadiamento			<0,001
0/I	2 (4,4)	15 (33,3)	
II	8 (17,8)	14 (31,1)	
III	32 (71,1)	16 (35,6)	
IV	3 (6,7)	0 (0)	

* paired t test.

Em relação ao grau de resposta tumoral (TRG) nos pacientes do grupo QT-Peri, 3 (6,7%) pacientes foram classificados como TRG 0. O grau de resposta foi classificado em TRG 1, TRG 2 e TRG 3 em 5 (11,1%), 14 (31,1%) e 23 (51,1%) pacientes, respectivamente.

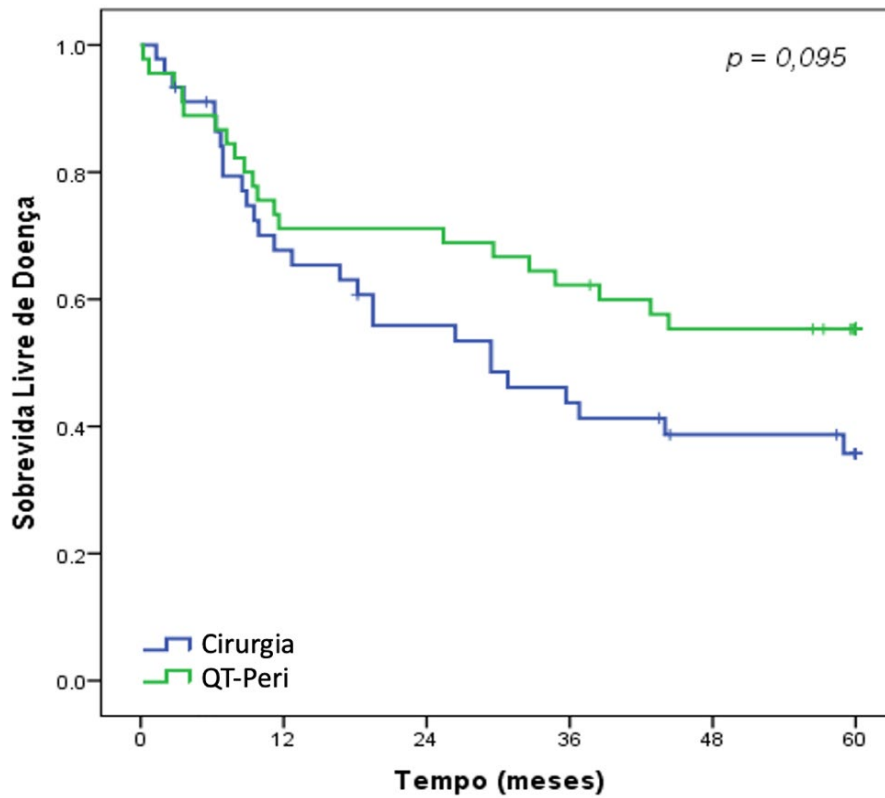
Houve predomínio dos estádios iniciais no grupo QT-Peri ($p < 0,001$), bem como predomínio de pT1/2 e pN0 ($p < 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente).

4.4 Resultados Oncológicos

Os pacientes foram seguidos até janeiro de 2023, e o tempo mediano de seguimento para toda população foi de 43,8 meses; a taxa de SLD e SG para toda a população foi de 47,8% e 51,7%, respectivamente. Nesse período, ocorreram 27 óbitos e 27 recidivas no grupo Cirurgia e 17 óbitos e 20 recidivas no grupo QT-Peri.

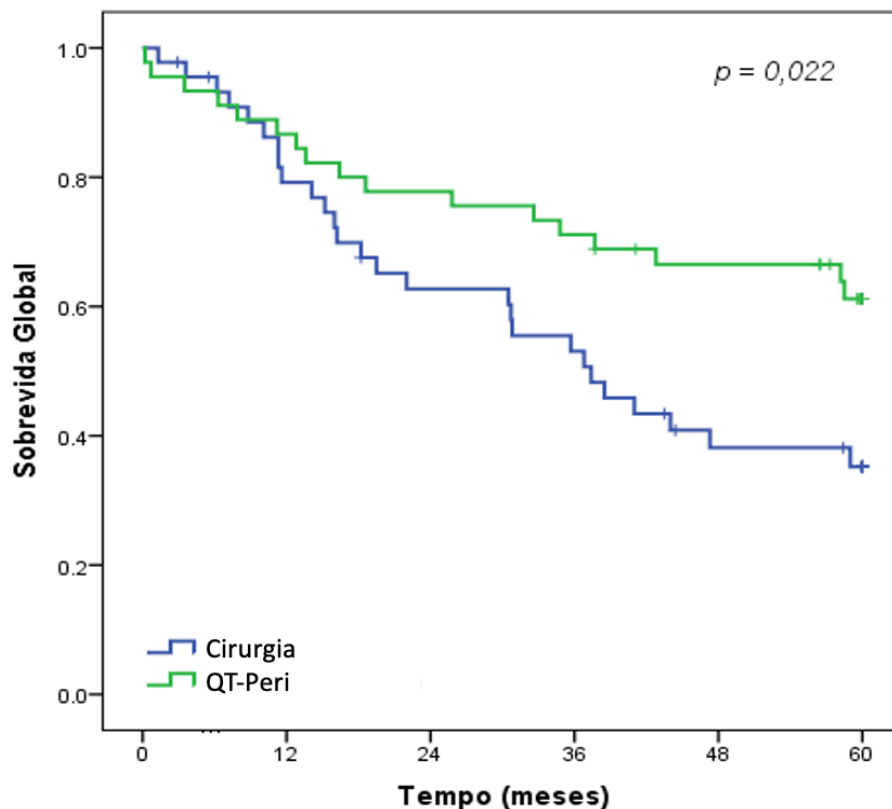
Dos pacientes do grupo QT-Peri, 25 (55,6 %) receberam tratamento quimioterápico pós-operatório, e 21 (46,7%) pacientes do grupo Cirurgia receberam adjuvância ($p = 0,399$). A sobrevida SLD entre os grupos é apresentada na Figura 5. Não houve diferença significativa na SLD entre os grupos ($p = 0,095$). O tempo mediano de SLD foi de 29,4 meses no grupo Cirurgia.

Gráfico 1 - Sobrevida livre de doença dos pacientes dos grupos cirurgia e QT-Peri ($p = 0,095$) (curva de Kaplan-Meier e teste do Log-rank)



Em relação à SG, os pacientes do grupo QT-Peri apresentaram melhor sobrevida em comparação aos pacientes do grupo Cirurgia ($p = 0,022$). O tempo mediano de SG foi de 37,4 meses no grupo Cirurgia (Gráfico 2).

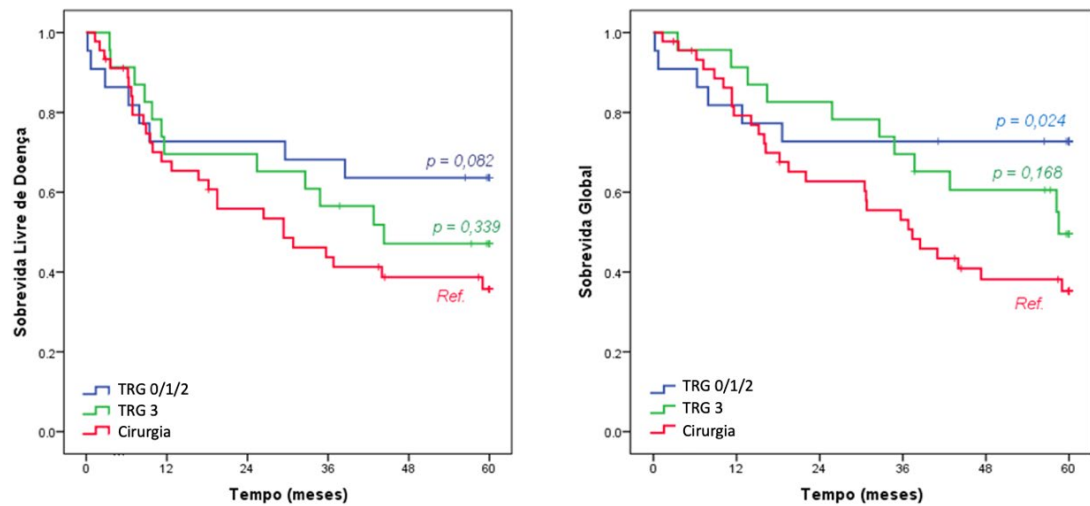
Gráfico 2 - Sobrevida global dos pacientes dos grupos Cirurgia e QT-Peri ($p = 0,022$) (curva de Kaplan-Meier e teste do Log-rank)



A fim de avaliar sobrevida em relação ao grau de resposta tumoral nos pacientes submetidos à QT-Peri, os pacientes no grupo QT-Peri foram divididos em relação ao TRG em algum grau de resposta (TRG 0/1/2) e ausência de resposta ou resposta pobre (TRG 3), e os pacientes no grupo cirurgia foram considerados como referência.

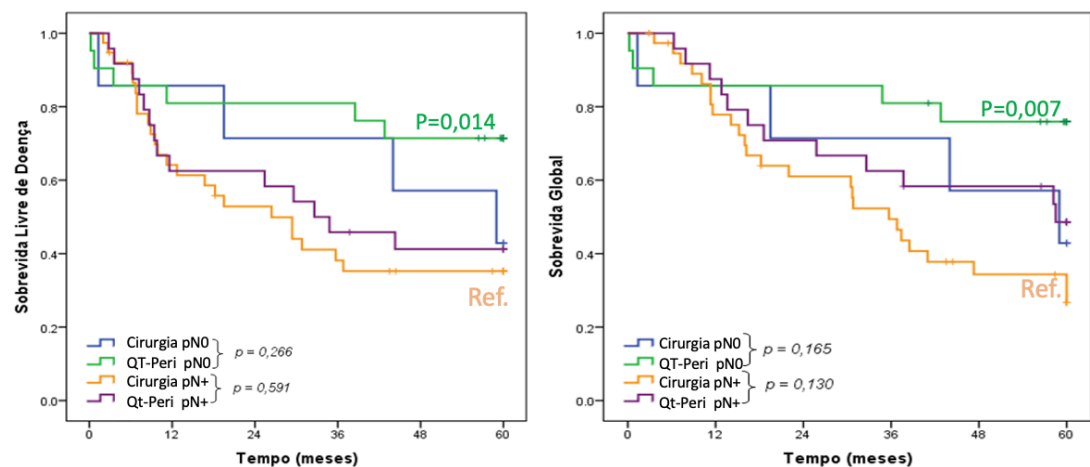
Não houve diferença em relação à SG quando compararam-se os pacientes com TRG3 com o grupo Cirurgia ($p = 0,168$). Entretanto, quando compararam-se os pacientes agrupados em TRG 0/1/2, identificou-se melhora da SG em comparação ao grupo Cirurgia ($p = 0,024$). Em relação à SLD, o grupo TGR 0/1/2, TGR3 e Cirurgia apresentaram taxa de 63,6%, 47,8% e 40%, respectivamente, como demonstrado nas curvas de *Kaplan-Meier* (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Sobrevida global e sobrevida livre de doença dos grupos QT-Peri - TRG 0/1/2, TRG 3 e Cirurgia (curva de Kaplan-Meier e teste de Log-rank)



No Gráfico 4, são apresentadas a sobrevida dos grupos ajustados para a presença de metástase linfonodal. Não houve diferença significativa ao comparar as curvas dos subgrupos pN0 e pN+, entre os grupos QT-Peri e cirurgia, tanto em SLD quanto na SG.

Gráfico 4 - Sobrevida global e sobrevida livre de doença em 5 anos dos grupos QT-Peri pN0, QT-Peri pN+, Cirurgia pN0 e Cirurgia pN+ (curva de Kaplan-Meier e teste de Log-rank)



Ao comparar as taxas de SLD e SG dos subgrupos, utilizando o subgrupo cirurgia-pN⁺ como referência, observou-se melhor sobrevida no subgrupo QT-Peri pN⁰, e essa diferença foi estatisticamente significativa com $p = 0,014$ e $p = 0,007$ respectivamente.

5 DISCUSSÃO

É um desafio para os cirurgiões especialistas em CG obter melhora dos resultados de sobrevida nos pacientes tratados adequadamente. Assim como os antecedentes obtiveram sucesso em demonstrar ganho de sobrevida por meio de um procedimento cirúrgico sistematizado, este desafio aparentemente supera a barreira das salas operatórias.

Dessa forma, quimioterapia perioperatória tem progressivamente atraído o interesse dos especialistas em CG, principalmente após diversas demonstrações de benefícios em outros tumores do trato gastrointestinal.

Desde a publicação dos primeiros estudos que comprovaram o aumento de sobrevida com seu uso em pacientes com CG, sua prática tem se difundido nos países ocidentais. Entretanto, as diversas críticas metodológicas a esses estudos, já citadas aqui anteriormente, e principalmente à baixa sobrevida em ambos os braços mantem um clima de desconfiança entre cirurgiões especialistas.

Como principal justificativa à resistência desse grupo é que seria possível a obtenção de melhores resultados em cirurgias adequadamente realizadas e que a preocupação que a quimioterapia perioperatória poderia dificultar os resultados cirúrgicos ao fragilizar os pacientes ou alterar o campo operatório.

Com este estudo, pode-se, pela primeira vez, comparar amostras semelhantes entre si, e a pedra fundamental dessa comparação nasceu na compreensão da população estudada, após a publicação de Ramos *et al.*²¹ de casuística dos resultados

dos 10 anos do tratamento do CG no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Após essa publicação, compreenderam-se os fatores independentes de mal prognóstico na população estudada, e, com base nesses mesmos fatores, realizou-se o pareamento com as 8 variáveis identificadas.

5.1 Características Clínicas

A Tabela 1 demonstra o quão diferente as amostras eram antes e depois do pareamento, e quão semelhantes as características clínicas se tornaram depois disso. Nos grupos cirurgia e QT-Peri, a comparação das variáveis selecionadas no pareamento não apresentou diferença significativa entre elas.

No decorrer desta pesquisa, a similaridade dos grupos demonstrou-se também, ao comparar os critérios clínicos que não foram pareados como IMC, nível sérico de albumina, nível sérico de hemoglobina e score de classificação de Charlson. Em todos esses critérios, identificou-se a ausência de diferenças estatísticas.

A exceção encontrada na NLR, que foi significativamente menor no grupo QT-Peri, com média de 4,38 no grupo cirurgia e de 1,65 no grupo QT-Peri ($p < 0,001$). Interessa ressaltar que a mesma diferença foi identificada ao comparar os grupos cirurgia e quimioterapia perioperatória no pré-pareamento ($p < 0,001$).

A relação Neutrófilo/Linfócitos (NLR) é um marcador calculado pela divisão do número total de neutrófilos pelo número total de linfócitos. Diversos estudos têm associado o NLR como marcador de pior prognóstico no câncer^{28,29}. Szor *et al.*⁶² estudaram o papel do NLR na sobrevida dos pacientes com câncer de estômago operados no Instituto do Câncer do estado de São Paulo entre os anos de 2009 e

2016. Esse estudo averiguou relação significativa de NLR alto com uma pior sobrevida livre de doença e sobrevida global.

A associação de inflamação com câncer tem sido discutida há séculos, no entanto, nas últimas décadas, surgiram diversas evidências do papel da inflamação como fator facilitador tumoral. A inflamação age nas principais etapas do processo tumoral como na iniciação, na promoção e na disseminação tumoral⁶³.

A cascata inflamatória induzida e perpetuada pelos neutrófilos é considerada a grande responsável pelo papel pró-oncogênico da inflamação. O ambiente rico em radicais livres causados pela inflamação pode induzir ou facilitar danos ao DNA e prejudicar seu reparo, levando ao desenvolvimento de neoplasias⁶⁴. Nas fases seguintes, a liberação de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) estimula a angiogênese e o crescimento tumoral, e a liberação de outras citocinas facilitam o desprendimento e mobilidade de células neoplásicas, favorecendo a disseminação tumoral⁶⁴. Em contrapartida, Linfócitos T, que apresentam ações antagonistas aos neutrófilos, sofrem a ação de ROS e Arginase, liberados pelos neutrófilos, ocasionando a apoptose dos Linfócitos T e bloqueando a chamada vigilância imunológica tumoral⁶⁵.

No presente estudo, a NLR foi levantada nos pacientes durante o processo pré-operatório, e como dito anteriormente, encontrou-se significativa menor relação no grupo QT-Peri, a qual demonstrou que a ação da quimioterapia na regressão tumoral tem ação direta na redução da relação neutrófilos/linfócitos, podendo esse ser considerado um possível marcador de resposta à quimioterapia e um indicador de melhor sobrevida neste grupo.

5.2 Resultados Cirúrgicos

Apesar da ampla prática da QTPeri, pouco se investigou sobre seu papel na morbimortalidade da cirurgia^{23,25-27}. Diante disso, faltam evidências sobre sua interferência nos resultados cirúrgicos. Isso tem ocasionado, muitas vezes, decisões contrárias à sua realização.

Conforme discutido anteriormente, o ponto central do presente trabalho foi a decisão de reduzir, ao máximo, possíveis viés de seleção e confusão. A avaliação prévia da população, com a definição de seus fatores de piores prognósticos e a decisão de realização de um pareamento baseado nesses fatores dividiu dois grupos de pacientes semelhantes, exceto a realização ou não da QTPeri.

Assim, definiu-se que pacientes semelhantes operados pelo mesmo grupo de cirurgiões tendem a ter resultados similares. As possíveis diferenças de seus resultados poderiam ser atribuídas principalmente aos efeitos da QTPeri.

Ao analisar os resultados cirúrgicos, dois fatores chamam a atenção: presença de um número elevado de pT4 no grupo cirurgia, e ausência de diferença entre a média de linfonodos dissecados entre os grupos.

Encontrou-se um total de 24 pacientes com pT4 no grupo cirurgia, contra apenas seis do grupo QT-Peri. A ação da QT-Peri no *downstaging* tumoral pode ser fundamental para reduzir as chances de ressecções mais complexas e maior dificuldade técnica na realização dos procedimentos.

Em contrapartida, observou-se não somente a ausência de diferença entre o número médio de linfonodos ressecados, como um número elevado de linfonodos nos dois grupos. Em recente publicação de casuística japonesa com 118.367 pacientes avaliados, a média de linfonodos ressecados foi de 28 linfonodos¹⁶. Nesta pesquisa, tanto

no grupo cirurgia quanto no grupo QT-Peri, manteve-se uma média de linfonodos acima de 42, cerca de 40% superior da média japonesa de linfonodos ressecados.

Ao avaliar as complicações pós-operatórias, não somente demonstrou-se a ausência de aumento de complicações no grupo QT-Peri, como um número significativamente menor de complicações maiores (III/IV e V de Clavien-Dindo) além de um menor tempo de internação hospitalar.

Embora tenham sido constatados valores pré-operatórios semelhantes de IMC e de Albumina sérica, é possível dizer que a melhora nutricional e a redução da sarcopenia devam ter influenciado os resultados do grupo QT-Peri. Além disso, a redução do volume tumoral e da inflamação peritumoral, possibilitaram cirurgia menos agressiva e melhor recuperação pós-operatória.

O tempo médio elevado de internação, principalmente do grupo cirurgia, está acima do tempo médio de internação de pacientes operados no ICESP que é de 9 dias (4-73 dias)²¹. Pode-se atribuir isso ao elevado número de pT4 e pN2/3 nos dois grupos, um número elevado de gastrectomia total e a presença mais elevada de complicações graves no grupo cirurgia.

Mesmo que a mortalidade encontrada (2% no grupo cirurgia e 4,4% no grupo QT-Peri) esteja acima da mortalidade japonesa de 0,5%¹³, ainda encontra-se abaixo da mortalidade histórica ocidental. Na década de 90, dois grandes estudos europeus, um Holandês⁶⁶ e outro Britânico⁶⁷, na tentativa de demonstrar segurança da realização de linfadenectomia D2, identificaram mortalidade cirúrgica de 10% e 13%, respectivamente. Com o passar dos anos, a sistematização da linfadenectomia no ocidente avançou, alcançando melhores resultados. No ICESP, a mortalidade relatada é de 5,3%, número semelhante a de outros países ocidentais²¹.

A mortalidade encontrada no presente estudo demonstra que, embora se tenha identificado, nos dois grupos, uma proporção maior de tumores avançados em estágio T e N, como demonstrado na Tabela 3, não houve aumento de mortalidade cirúrgica em nenhum dos dois grupos avaliados, quando comparado com a mortalidade institucional.

Esses resultados combinados devem tranquilizar as equipes cirúrgicas, com relação à segurança e à efetividade da QT-Peri. Entende-se que, ao receber um paciente submetido à QT-Peri, não somente o campo cirúrgico será mais amigável, com menor chance de necessidade de ressecções multiviscerais, como também haverá segurança para a realização de linfadenectomia adequada, permitindo uma cirurgia oncológica padronizada e com baixo risco de complicações.

5.3 Resultados Patológicos

O estadiamento clínico dos tumores gástricos, de forma geral é realizado por tomografia computadorizada, com injeção de contraste iodado venoso e distensão gástrica com água. Apesar de avanços tecnológicos terem aumentado sua acurácia, a tomografia ainda apresenta dificuldade de distinção dos diferentes graus de invasão da parede (cT) e do comprometimento linfonodal (cN), com estudos recentes que indicam uma taxa de acerto em torno de 76% na categoria cT e 70% na categoria cN⁶⁸.

No presente estudo, identificou-se cN+ em 80% dos pacientes tanto do grupo QT-Peri quanto do grupo cirurgia. Os resultados patológicos demonstraram que, em 84,4% do grupo cirurgia, apresentavam pN+. Isso evidencia um alto valor preditivo positivo durante o estadiamento clínico linfonodal.

No grupo QT-Peri, houve diferença entre o cN+ 80% (n = 36) e o pN+ 53,3% (n = 24), e essa diferença pode ser justificada como consequência da ação da quimioterapia neoadjuvante nos pacientes cN+ na promoção de um downstaging linfonodal. Nesta amostra, estima-se que 12 (27%) pacientes QT-Peri cN+ se tornaram pN0⁶⁹.

Observa-se, no gráfico apresentado na figura 8, que os paciente do grupo QT-Peri e com pN0 não somente apresentam comportamento e sobrevida semelhantes aos dos pacientes cirurgia pN0, como também apresentaram a melhor sobrevida comparativamente com os subgrupos. Ikoma *et al.*⁷⁰ recentemente demonstraram que pacientes que obtiveram pN0 com sinais de regressão tumoral após terapia neoadjuvante, apresentavam SG e SLD iguais a pacientes pN0 que nunca tiveram comprometimento linfonodal, enfatizando assim a importância dos dados apresentados.

A invasão linfática (LI), a invasão venosa (VI) e a invasão perineural (PNI) demonstraram serem fatores prognósticos independentes do estágio avançado tumoral, alto grau de diferenciação ou acometimento linfonodal²¹. Desde a década de 90, a LI, VI e PNI estão relacionados com a piora da SG e SLD⁷¹. Estudos recentes em pacientes submetidos à QTPeri para CG indicaram pior prognóstico nos pacientes com presença de VI e PNI⁷²⁻⁷⁵. Nesses trabalhos, não se esclarece se a presença de VI e PNI são marcadores de doença mais agressiva ou de resistência à quimioterapia. No entanto, nenhum estudo havia demonstrado anteriormente uma relação direta da redução de VI, LI e PNI com uso de QTPeri, como demonstrou-se neste trabalho.

Diversas pesquisas preliminares demonstram uma relação dos números elevados de VI e PNI com menor TRG. Entretanto, diferentemente do demonstrado com relação à VI e PNI, a TRG não parece estar relacionada à melhora da SG e

SLD⁷²⁻⁷⁵. Nesta pesquisa, ao analisar a relação da TRG com SG, demonstrou-se associação à melhora da sobrevida nos pacientes com TRG 0/1 e 2; esse valor foi estatisticamente significativo ($p = 0,024$) quando comparado ao grupo referência cirurgia.

Os resultados até aqui apresentados evidenciam que a ação da QTPeri influencia diretamente os resultados patológicos ocasionando à redução do volume tumoral total, com redução na TGR, VI, PNI, LI e um *downgrading* linfonodal e tumoral. Essa influência se reflete tanto na SG do grupo QT-Peri como um todo, quanto nas análises dos subgrupos ypN0 e TRG 0/1 e 2.

Mesmo com os resultados até aqui apresentados, demonstrando influência positiva nos pacientes submetidos a QTPeri, a análise dos subgrupos pN parecem exageradas no primeiro momento, já que a curva de SG dos pacientes QT-Peri pN0, embora não significativa, apresentava-se graficamente superior a curva dos pacientes do subgrupo Cirurgia pN0.

Na literatura, diversos estudos têm dado especial atenção para paciente com invasão vascular detectada que apresentem pN0. Kooby *et al.*⁷⁶ demonstraram que a invasão vascular presente nos pacientes pN0 é um fator de risco independente de mau prognóstico, com piora significativa da SG e SLD desses pacientes.

Devido a pequena amostra, não foi possível definir se essa tendência gráfica de fato se tornaria significativa, no entanto pode-se atribuir um possível efeito adicional a QTPeri ao reduzir os índices de invasão vascular dos pacientes pN0, ampliando assim sua sobrevida. Estudos com uma amostra mais ampla e direcionados a comparação de subgrupo pN0 com e sem QTPeri, são necessários para melhor esclarecimento sobre esse efeito.

5.4 Resultados Oncológicos

Embora as avaliações da SG e SLD não fizessem parte do objetivo primário da pesquisa, o tempo prolongado de seguimento possibilitou a análise de seus dados. Os resultados das SG dos dois grupos, já se demonstrava superior aos resultados dos estudos que guiam a indicação de QTPeri no ocidente^{49,50,52}. Como já discutido previamente, embora nesses estudos haja uma evidente melhora da sobrevida nos pacientes submetidos à QTPeri, há diversas críticas, principalmente a qualidade do tratamento cirúrgico realizados, já que as taxas de SG são bastante inferiores aos centros especializados no tratamento do CG.

Ao apresentar taxas de SG no grupo controle compatíveis com o seu estadiamento e comparativamente semelhante aos grandes centros especializados, elevou-se a importância da QTPeri nos resultados apresentados, já que a qualidade do tratamento cirúrgico não mais poderia ser apontada como fator de confusão.

Ao analisar os estadiamento clínico dos dois grupos, verificou-se um predomínio de pacientes com estádios mais avançados em relação ao cT e cN. Baseado no conhecimento dos resultados do ICESP, esperava-se esse desenho de curva de SG e SLD do grupo cirurgia²¹.

Já no grupo QT-Peri, o comportamento do padrão de curva de sobrevidas, principalmente da SG, contrariou a expectativa inicial, já que sobrevida global em 5 anos acima de 60% não era compatível com uma população com estadiamento clínico pré-tratamento tão avançado. Atribuiu-se essa diferença entre os grupos, ao efeito positivo que a QTPeri exerceu holisticamente no grupo QT-Peri.

Assim, as análises até aqui discutidas nos resultados cirúrgicos e patológicos sustentam o ganho de sobrevida demonstrado nos gráficos da figura 8. Compreende-se que a diferença de SG evidenciada está associada à QTPeri, e justifica-se pela ação da QTPeri nos resultados patológicos e cirúrgicos previamente demonstrados.

5.5 Considerações Metodológicas

No ICESP, o tratamento QTPeri para CG iniciou-se tardiamente e, durante muitos anos, isso era reservado a casos limítrofes, com alto risco cirúrgico e com riscos de ressecções multiviscerais. A iniciativa da realização de estudo aprofundado sobre os reais riscos e os benefícios da QTPeri esbarrou na dificuldade inicial de lidar com amostra repleta de casos muito mais avançados do que a população geral. Identificou-se essa diferença ao comparar, na Tabela 1, as duas populações antes da realização do pareamento.

Visando reduzir ao máximo a possibilidade de viés, com o conhecimento dos preditores independentes de mau prognóstico na população estudada, optou-se por adotar um desenho contendo duas populações semelhantes em relação a esses fatores. A expectativa era que, ao minimizar o viés de seleção e confusão, seria possível avaliar o real efeito da quimioterapia perioperatória nos resultados cirúrgicos, patológicos e ainda na sobrevida desses pacientes.

No entanto, ao escolher uma metodologia de pareamento 1x1 e um número alto de variáveis, fez-se necessário excluir 11 pacientes do grupo QT-Peri, por não identificar correspondente no pareamento, e isso levou a uma perda de 20% desta amostra.

Conforme mencionado anteriormente, a acurácia do estadiamento clínico por meio da tomografia apresenta limitações. Todos os exames tiveram que ser reavaliados com comparação entre seu laudo e as imagens, com a tentativa de melhorar, ao máximo, a acurácia do estadiamento cT e cN e, assim, não comprometer o estudo comparando amostras diferentes.

5.6 Limitações

Como todo estudo retrospectivo, ocorreram certas limitações na coleta de dados, com dificuldades de identificação, com segurança, das complicações quimioterápicas e do número real dos pacientes que receberam QTPeri e que, por alguma razão, não conseguiram ser operados, deixando assim de avaliar um possível efeito negativo da realização da QTPeri.

O número reduzido de pacientes nesta amostra também limitou estes resultados. Além do mais, durante os últimos 10 anos, diferentes esquemas de quimioterapia foram utilizados no ICESP, o que deixou a amostra QT-Peri muito heterogênea.

Até a seleção dos casos, não era rotineira a realização do esquema quimioterápico baseado no estudo FLOT-4 no ICESP; ao contrário, utilizaram-se esquemas considerados hoje menos eficazes. Assume-se que esse conjunto de fatores pode ter impactado negativamente os resultados da QT-Peri.

5.7 Considerações Finais

Resultados satisfatórios como os aqui demonstrados permitiram avanços na realização da QTPeri no ICESP. Houve maior confiança do grupo cirúrgico na indicação da realização de QTPeri em número cada vez maior de pacientes, e muitas das discussões atuais em reuniões multidisciplinares são baseadas nos resultados até aqui apresentados.

O trabalho derivado desta tese e publicado no ano de 2020, trouxe atenção para o tema QTPeri no grupo. Diversos trabalhos surgiram com a tentativa de entender os efeitos e os limites da QTPeri no CG.

Com novas perspectivas no tratamento do CG envolvendo a pesquisa de hiperexpressão do HER2 e de instabilidade de microssatélite, novos estudos avaliando a influência da QTPeri nesses subgrupos faz-se necessária.

Dentre os resultados obtidos com essa pesquisa, assume-se que o mais animador poderia ser a interpretação que o objetivo da realização da QTPeri deveria se concentrar em duas máximas: realização de *downgrading* tumoral e melhora do campo cirúrgico com redução de complicações pós-operatórias. Considera-se ainda o importante ganho de SG e SLD, como consequências diretas de tais efeitos.

6 CONCLUSÕES

Observou-se melhora nos resultados patológicos e cirúrgicos dos pacientes submetidos a tratamento perioperatório quando comparado ao grupo cirurgia, independentemente do esquema quimioterápico realizado.

Constatou-se o aumento de SG associado ao tratamento QTPeri nos pacientes com CG, evidenciando ainda aumento de SLD e SG nos subgrupos QT-Peri pN0 e com regressão tumoral.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação pelo CEP-FMUSP



São Paulo, 10 de setembro de 2018.

Registro: NP 1369/18

Ref. Solicitação de execução de estudo: **Avaliação dos resultados patológicos, cirúrgicos e oncológicos de pacientes com câncer gástrico submetidos à quimioterapia pré-operatória.**

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Junior
Pesquisador Executante: Dr. Amir Zeide Charuf

CONSIDERAÇÕES

Trata-se de um estudo retrospectivo com a finalidade de uma Pesquisa Científica regular. O estudo visa analisar os resultados cirúrgicos de gastrectomia com intuito curativo em pacientes com câncer gástrico submetidos à quimioterapia pré-operatória. Serão incluídos pacientes tratados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo no período de 2008 a 2018.

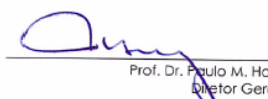
RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

Antes do início das atividades relacionadas ao estudo:

- Apresentar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP para execução no ICESP conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde;
- Enviar anualmente o status ou relatório do estudo. Projetos sem informações por mais de 1 ano serão cancelados automaticamente e impedirá a submissão de novos projetos pelos investigadores;
- Enviar resultados do projeto (publicações, defesa de tese, apresentação em congressos e outros);

Informamos que sua solicitação foi DEFERIDA

Atenciosamente,


 Prof. Dr. Paulo M. Hoff
 Diretor Geral
 Prof. Dr. Paulo M. Hoff
 Diretor Geral
 ICESP

Versão 2.0 28 de Dezembro de 2017.



Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 01246-900 - Tel: 11 3893.2000 - www.icesp.org.br

Anexo B - Aprovação Plataforma Brasil

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos resultados patológicos, cirúrgicos e oncológicos de pacientes com câncer gástrico submetidos a quimioterapia pré-operatória

Pesquisador: Ulysses Ribeiro Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 03845218.1.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.084.502

Apresentação do Projeto:

Avaliação dos resultados patológicos, cirúrgicos e oncológicos de pacientes com câncer gástrico submetidos a quimioterapia pré-operatória

Objetivo da Pesquisa:

comparar os resultados de pacientes com ou sem quimioterapia previa no periodo de dez anos. análise em prontuário

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

por ser estudo retrospectivo com pesquisa em prontuario, não há intervenção sobre os sujeitos da pesquisa

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

o resultado pode ajudar a balizar futuros tratamentos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

adequados. o pesquisador pede dispensa do tcle

Recomendações:

não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

não há

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.084.502

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1244747.pdf	28/11/2018 22:52:32		Aceito
Outros	AprovacaoIcesp.pdf	27/11/2018 11:32:15	Evelise Pelegrinelli Zaidan	Aceito
Outros	FormularioCEP.pdf	27/11/2018 11:32:02	Evelise Pelegrinelli Zaidan	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	27/11/2018 11:31:49	Evelise Pelegrinelli Zaidan	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	27/11/2018 11:31:37	Evelise Pelegrinelli Zaidan	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	27/11/2018 11:31:17	Evelise Pelegrinelli Zaidan	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 14 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador(a))

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

8 REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):313.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA 2020.
3. American College of Surgeons. National Cancer Database [internet]. 2016 [acesso em 2022 mar 29]. Disponível em: <https://www.facs.org/quality%20programs/cancer/ncdb>.
4. In H, Solsky I, Palis B, Langdon-Embry M, Ajani J, Sano T. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3683-3691.
5. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;54(3):209-241.
6. Hoff PM, Katz A, Chammas R, Odone Filho V, Novis YR. *Tratado de Oncologia.* São Paulo: Atheneu; 2013.

7. Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, et al. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System. International Agency for Research on cancer (IARC)*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010.
8. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
9. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):251-61.
10. Gamble LA, Heller T, Davis JL. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome and the Role of CDH1: A Review. *JAMA Surg*. 2021;156(4):387–92.
11. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, Siewert JR, Höfler H. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res*. 1994;54(14):3845-52.
12. Ajani JA, In H, Sano T, Gaspar LE, Erasmus JJ, Tang LH, Washington MK, Gerdes H, Wittekind CW, Mansfield PF, Rimmer C, Hofstetter WL, Kelsen D. Stomach. In: American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer; 2017, p. 203-20.
13. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Pezzica E, Passalacqua R, Steccanella F, Turati L, Sgroi G, Barni S. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(9):1607-16.

14. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*. 2023;26(1):1-25.
15. Hasuike N, Ono H, Boku N, Mizusawa J, Takizawa K, Fukuda H, Oda I, Doyama H, Kaneko K, Hori S, Iishi H, Kurokawa Y, Muto M; Gastrointestinal Endoscopy Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG-GIESG). A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607). *Gastric Cancer*. 2018;21(1):114-23.
16. Katai H, Ishikawa T, Akazawa K, Isobe Y, Miyashiro I, Oda I, Tsujitani S, Ono H, Tanabe S, Fukagawa T, Nunobe S, Kakeji Y, Nashimoto A; Registration Committee of the Japanese Gastric Cancer Association. Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001-2007). *Gastric Cancer*. 2018;21(1):144-54.
17. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, van Krieken JH, Meijer S, Plukker JT, van Elk PJ, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H, Sasako M. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2069-77.

18. Barchi LC, Ramos MFKP, Dias AR, Andreollo NA, Weston AC, Lourenço LG, Malheiros CA, Kassab P, Zilberstein B, Ferraz ÁAB, Charruf AZ, Brandalise A, Silva AMD, Alves B, Marins CAM, Leite CV, Bresciani CJC, Szor D, Mucerino DR; Consensus. II Brazilian consensus on gastric cancer by the Brazilian Gastric Cancer Association. *Arq Bras Cir Dig.* 2020;33(2):e1514.
19. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, Borasi A, Capussotti L, Fronda G, Morino M; Italian Gastric Cancer Study Group. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2014;101(2):23-31.
20. Randle RW, Swords DS, Levine EA, Fino NF, Squires MH, Poultsides G, Fields RC, Bloomston M, Weber SM, Pawlik TM, Jin LX, Spolverato G, Schmidt C, Worhunsky D, Cho CS, Maithel SK, Votanopoulos KI. Optimal extent of lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma: A 7-institution study of the U.S. gastric cancer collaborative. *J Surg Oncol.* 2016;113(7):750-5.
21. Ramos MFKP, Pereira MA, Yagi OK, Dias AR, Charruf AZ, Oliveira RJ, Zaidan EP, Zilberstein B, Ribeiro-Júnior U, Cecconello I. Surgical treatment of gastric cancer: a 10-year experience in a high-volume university hospital. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73(suppl 1):e543s.
22. Simões IBP, Pereira MA, Ramos MFKP, Ribeiro Junior U, Zilberstein B, Nahas SC, Dias AR. Salvage surgery in gastric cancer. *Arq Bras Cir Dig.* 2022;34(4):e1629.

23. Nakajima T. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer in Japan: present status and suggestions for rational clinical trials. *Jpn J Clin Oncol*. 1990;20(1):30-42.
24. Inokuchi K, Hattori T, Taguchi T, Abe O, Ogawa N. Postoperative adjuvant chemotherapy for gastric carcinoma. Analysis of data on 1805 patients followed for 5 years. *Cancer*. 1984;53(11):2393-7.
25. Alcobendas F, Milla A, Estape J, Curto J, Pera C. Mitomycin C as an adjuvant in resected gastric cancer. *Ann Surg*. 1983;198(1):13-7.
26. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810-20. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008;358(18):1977.
27. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9813):315-21.
28. Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, Ichikawa W, Kakeji Y, Sano T, Nagao N, Takahashi M, Takagane A, Watanabe T, Kaji M, Okitsu H, Nomura T, Matsui T, Yoshikawa T, Matsuyama J, Yamada M, Ito S, Takeuchi M, Fujii M. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1296-1304.

29. Kobuchi S, Ito Y. Application of Pharmacometrics of 5-Fluorouracil to Personalized Medicine: A Tool for Predicting Pharmacokinetic-Pharmacodynamic/Toxicodynamic Responses. *Anticancer Res.* 2020;40(12):6585-97.
30. Martins CG, Wagner SC, Linden R. Individualização Farmacocinética das Doses de 5-Fluoruracil no Câncer Colorretal. *Re Bras Cancerol.* 2013; 59(2): 271-80.
31. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol.* 1992;10(6):896-903.
32. Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review. *Oncologist.* 2002;7(4):288-323.
33. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, Yamaguchi M, Kato T, Yonekura K, Fukushima M. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs.* 1996;7(5):548-57.
34. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, Burger HU, Osterwalder B, Wong AO, Wong R. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2282-92.

35. Park SH, Lim DH, Sohn TS, Lee J, Zang DY, Kim ST, Kang JH, Oh SY, Hwang IG, Ji JH, Shin DB, Yu JI, Kim KM, An JY, Choi MG, Lee JH, Kim S, Hong JY, Park JO, Park YS, Lim HY, Bae JM, Kang WK; ARTIST 2 investigators. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial. *Ann Oncol*. 2021;32(3):368-74.
36. Rébé C, Demontoux L, Pilot T, Ghiringhelli F. Platinum Derivatives Effects on Anticancer Immune Response. *Biomolecules*. 2019;10(1):13.
37. Dilruba S, Kalayda GV. Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(6):1103-24.
38. Rancoule C, Guy JB, Vallard A, Ben Mrad M, Rehailia A, Magné N. Les 50 ans du cisplatine [50th anniversary of cisplatin]. *Bull Cancer*. 2017;104(2):167-76.
39. Ndagi U, Mhlongo N, Soliman ME. Metal complexes in cancer therapy - an update from drug design perspective. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:599-616
40. Nitti D, Wils J, Dos Santos JG, Fountzilas G, Conte PF, Sava C, Tres A, Coombes RC, Crivellari D, Marchet A, Sanchez E, Bliss JM, Homewood J, Couvreur ML, Hall E, Baron B, Woods E, Emson M, Van Cutsem E, Lise M; EORTC GI Group; ICGG. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICGG. *Ann Oncol*. 2006;17(2):262-9.

41. De Vita F, Giuliani F, Orditura M, Maiello E, Galizia G, Di Martino N, Montemurro F, Cartenì G, Manzione L, Romito S, Gebbia V, Ciardiello F, Catalano G, Colucci G; Gruppo Oncologico Italia Meridionale. Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study). *Ann Oncol.* 2007;18(8):1354-58.
42. Cascinu S, Labianca R, Barone C, Santoro A, Carnaghi C, Cassano A, Beretta GD, Catalano V, Bertetto O, Barni S, Frontini L, Aitini E, Rota S, Torri V, Floriani I; Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer; Pozzo C, Rimassa L, Mosconi S, Giordani P, Ardizzoia A, Foa P, Rabbi C, Chiara S, Gasparini G, Nardi M, Mansutti M, Arnoldi E, Piazza E, Cortesi E, Pucci F, Silva RR, Sobrero A, Ravaioli A. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(8):601-7.
43. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Beretta E, Bozzetti F, Bordogna G, Aitini E, Fava S, Schieppati G, Pinotti G, Visini M, Ianniello G, Di BM. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol.* 2002;13(2):299-307.
44. Ohtsu A, Yoshida S, Saijo N. Disparities in gastric cancer chemotherapy between the East and West. *J Clin Oncol.* 2006;24(14):2188-96.

45. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-30.
46. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, Nadalin W, Gansl R, Sousa AH Jr, Campos FG, Gama-Rodrigues J. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(9):1087-96.
47. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v38-v49.
48. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020 Aug 29;396(10251):635-48.
49. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
50. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1715-1721.

-
51. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Van Cutsem E, Siewert JR, Schlag PM. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5210-8.
52. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegel W, Pohl M, Stoecklacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikař N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Löhř C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57.

-
53. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 2022;91(1):8-35.
 54. ASA House of Delegates. ASA physical status classification system [internet]. 2014 (atualizado em 13 dez 2020) [acesso em: 2021 abr 1]. Disponível em: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>.
 55. Habermann CR, Weiss F, Riecken R, Honarpisheh H, Bohnacker S, Staedtler C, Dieckmann C, Schoder V, Adam G. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. *Radiology.* 2004;230(2):465-71.
 56. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shankar L, Therasse P, Gwyther S, Eisenhauer EA. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer.* 2009;45(2):261-7.
 57. Kim HJ, Kim AY, Oh ST, Kim JS, Kim KW, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology.* 2005;236(3):879-85.
 58. Berlth F, Chon SH, Chevallay M, Jung MK, Mönig SP. Preoperative staging of nodal status in gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:8.
 59. Ahn HS, Kim SH, Kodera Y, Yang HK. Gastric cancer staging with radiologic imaging modalities and UICC staging system. *Dig Surg.* 2013;30(2):142-9.


60. Shi C, Berlin J, Branton P. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach With Guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees. *College of American Pathologists*. 2017;133(10):1-16.
61. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96.
62. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-99.
63. Knaapen AM, Güngör N, Schins RP, Borm PJ, Van Schooten FJ. Neutrophils and respiratory tract DNA damage and mutagenesis: a review. *Mutagenesis*. 2006;21(4):225-36.
64. Szor DJ, Dias AR, Pereira MA, Ramos MFKP, Zilberstein B, Ceconello I, Ribeiro-Júnior U. Prognostic Role of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Resected Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e360.
65. Szor DJ, Roncon Dias A, Pereira MA, Ramos MFKP, Zilberstein B, Ceconello I, Ribeiro U Jr. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients who underwent potentially curative resection for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2018;117(5):851-57.


-
66. van der Veen A, Brenkman HJF, Seesing MFJ, Haverkamp L, Luyer MDP, Nieuwenhuijzen GAP, Stoot JHMB, Tegels JJW, Wijnhoven BPL, Lagarde SM, de Steur WO, Hartgrink HH, Kouwenhoven EA, Wassenaar EB, Draaisma WA, Gisbertz SS, van der Peet DL, May AM, Ruurda JP, van Hillegersberg R; LOGICA Study Group. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): A Multicenter Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):978-89.
 67. 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(9007):995-9.
 68. Kim HJ, Kim AY, Oh ST, Kim JS, Kim KW, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology*. 2005;236(3):879-85.
 69. Pereira MA, Ramos MFKP, Dias AR, Cardili L, Ribeiro RRE, Charruf AZ, de Castria TB, Zilberstein B, Ceconello I, Avancini Ferreira Alves V, Ribeiro U Jr, de Mello ES. Lymph node regression after neoadjuvant chemotherapy: A predictor of survival in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2020;121(5):795-803.
 70. Ikoma N, Estrella JS, Hofstetter W, Das P, Minsky BD, Ajani JA, Fournier KF, Mansfield P, Badgwell BD. Nodal Downstaging in Gastric Cancer Patients: Promising Survival if ypN0 is Achieved. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):2012-7.

71. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer*. 1994;73(3):550-5.
72. Schmidt T, Sicic L, Blank S, Becker K, Weichert W, Bruckner T, Parakonthun T, Langer R, Büchler MW, Siewert JR, Lordick F, Ott K. Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. *Br J Cancer*. 2014;110(7):1712-20.
73. Jhaver M, Coit D, Brennan M, Qin LX, Gonen M, Klimstra D, Tang L, Kelsen DP, Shah MA. Perineural invasion after preoperative chemotherapy predicts poor survival in patients with locally advanced gastric cancer: gene expression analysis with pathologic validation. *Am J Clin Oncol*. 2009;32(4):356-62
74. Li C, Wang M, Cheng X, Jiang Y, Xiao H. Nerve invasion as an independent predictor of poor prognosis in gastric cancer after curative resection. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(33):e30084.
75. Vicente D, Ikoma N, Chiang YJ, Fournier K, Tzeng CD, Song S, Mansfield P, Ajani J, Badgwell BD. Preoperative Therapy for Gastric Adenocarcinoma is Protective for Poor Oncologic Outcomes in Patients with Complications After Gastrectomy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(9):2720-30.
76. Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg*. 2003;237(6):828-37.

APÊNDICES

Apêndice A - Artigo publicado


National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Log in



Search

Advanced
User Guide

Search results

[Save](#)
[Email](#)
[Send to](#)
[Display options](#)

> J Surg Oncol. 2020 Apr;121(5):833-839. doi: 10.1002/jso.25839. Epub 2020 Jan 14.

Impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical and pathological results of gastric cancer patients: A case-control study

Amir Zeide Charruf ¹, Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos ¹, Marina Alessandra Pereira ¹, Andre Roncon Dias ¹, Tiago Biachi de Castria ¹, Bruno Zilberstein ¹, Ivan Cecconelo ¹, Ulysses Ribeiro ¹

Affiliations + expand

PMID: 31943232 DOI: 10.1002/jso.25839

Abstract

Background and objective: Neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by radical surgery represents a treatment option for patients with advanced gastric cancer (GC). This case-control study aimed to evaluate the clinicopathological characteristics and surgical outcomes of GC patients who received NACT, and its impact on survival.

Methods: We retrospectively reviewed all patients with GC who underwent gastrectomy. A total of 45 cases with NACT were matched with consecutive 45 patients who underwent upfront gastrectomy for the following characteristics: gender, age, gastrectomy type, lymphadenectomy extent, American Society of Anesthesiologists class, histological type, cT and cN.

Results: NACT group had smaller tumors (4.9 vs 6.8 cm $P = .006$), lower lymphatic invasion rate (40% vs 73.3%, $P = .001$), lower venous invasion rate (18% vs 46.7%, $P = .003$) and lower perineural invasion rate (35% vs 77.8%, $P < .0001$). The ypTNM stage was lower in patients treated with NACT ($P < .001$). The major postoperative complication (POC) rate was lower in NACT patients (6.7% vs 24.4%, $P = .02$), as was hospital length of stay (10.8 vs 17 days, $P = .005$).

Conclusions: NACT allowed nodal and tumor downstaging. In addition, patients who underwent NACT had fewer POC and shorter length of hospital stay.

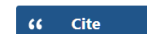
Keywords: complications; gastric cancer; neoadjuvant chemotherapy; survival; tumor regression.

© 2020 Wiley Periodicals, Inc.

FULL TEXT LINKS



ACTIONS



SHARE



PAGE NAVIGATION

< Title & authors

Abstract

Similar articles

Cited by

References

MeSH terms

Related information

LinkOut - more resources

Apêndice B - Apresentação Oral no XIV Congresso Brasileiro de Cirurgia Oncológica



Certificamos que o trabalho

IMPACT OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY ON SURGICAL AND PATHOLOGICAL RESULTS OF GASTRIC CANCER PATIENTS: A CASE-CONTROL STUDY

dos autores: AMIR ZEIDE CHARRUF; MARCUS FERNANDO KODAMA PERTILLE RAMOS; MARINA ALESSANDRA PEREIRA; ANDRE RONCON DIAS; TIAGO BIACHI DE CASTRIA; RODRIGO JOSÉ DE OLIVEIRA; OSMAR YAGI; BRUNO ZILBERSTEIN; IVAN CECCONELLO; ULYSSES RIBEIRO JUNIOR, foi apresentado na modalidade Apresentação Oral - XIV Congresso Brasileiro de Cirurgia Oncológica, no evento XIV Congresso Brasileiro de Cirurgia Oncológica ocorrido de 23 a 26 de outubro de 2019 no Hotel Windsor Barra em RIO DE JANEIRO/RJ.
RIO DE JANEIRO, 26 de outubro de 2019

Dr. Raphael Leonardo Cunha de Araújo
PRESIDENTE DA COMISSÃO CIENTÍFICA DO XIV CONGRESSO DA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA ONCOLÓGICA

Dr. Claudio de Almeida Quadros
PRESIDENTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA ONCOLÓGICA

Realização:



Apêndice C - Premiação como terceiro melhor Tema Livre no XIV Congresso Brasileiro de Cirurgia Oncológica



Conferimos ao trabalho

IMPACT OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY ON SURGICAL AND PATHOLOGICAL RESULTS OF GASTRIC CANCER PATIENTS: A CASE-CONTROL STUDY

dos autores AMIR ZEIDE CHARRUF; MARCUS FERNANDO KODAMA PERTILLE RAMOS; MARINA ALESSANDRA PEREIRA; ANDRE RONCON DIAS; TIAGO BIACHI DE CASTRIA; RODRIGO JOSÉ DE OLIVEIRA; OSMAR YAGI; BRUNO ZILBERSTEIN; IVAN CECCONELLO; ULYSSES RIBEIRO JUNIOR o "Melhor Tema Livre – 3º Lugar" pelo trabalho apresentado na modalidade Apresentação Oral - XIV Congresso Brasileiro de Cirurgia Oncológica, durante o XIV Congresso Brasileiro de Cirurgia Oncológica, realizado de 23 a 26 de outubro de 2019 no Hotel Windsor Barra em RIO DE JANEIRO/RJ.

RIO DE JANEIRO, 26 de outubro de 2019

Dr. Raphael Leonardo Cunha de Araújo
PRESIDENTE DA COMISSÃO CIENTÍFICA DO XIV CONGRESSO DA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA ONCOLÓGICA

Dr. Claudio de Almeida Quadros
PRESIDENTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA ONCOLÓGICA

Realização:

