

MARINA ALESSANDRA PEREIRA

**Avaliação da resposta patológica em pacientes com câncer gástrico submetidos à
quimioterapia pré-operatória**

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

MARINA ALESSANDRA PEREIRA

**Avaliação da resposta patológica em pacientes com câncer gástrico submetidos à
quimioterapia pré-operatória**

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

Pereira, Marina Alessandra

Avaliação da resposta patológica em pacientes com
câncer gástrico submetidos à quimioterapia pré-
operatória / Marina Alessandra Pereira. -- 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.Quimioterapia neoadjuvante 3.Patologia cirúrgica
4.Metástase neoplásica 5.Linfonodos 6.Sobrevida

USP/FM/DBD-092/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*À minha mãe,
Por enxergar à frente, não importa o que se enfrente.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Júnior** – meu orientador – obrigada por todos os ensinamentos, incansável paciência, pela confiança sempre depositada em meu trabalho, e pela liberdade que sempre me deu em expressar minhas ideias. A quem devo a enorme contribuição em minha formação profissional; gostaria de expressar meu profundo agradecimento pelas oportunidades, preocupação e seu sempre apoio. Ponho mais alto, e a maior preço, a minha admiração.

Ao **Prof. Dr. Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos** – meu coorientador – agradeço pelo agradável convívio na realização deste e tantos outros trabalhos. Alguém com inteligência clara e de vontade firme, obrigada pela confiança, ensinamentos, por compartilhar oportunidades, escutar meus monólogos, e amizade durante todos esses anos. Seu apoio, conselhos e disponibilidade em me ajudar foram – e são – fundamentais.

Ao **Prof. Dr. André Roncon Dias**, a quem não poderia negar o meu reconhecimento pelo apoio irrestrito e incentivo desde sempre. Sou grata pela sua contribuição, amizade, pelas melhores resenhas, e sua fina sensibilidade e generosidade em todos os momentos. Alguém com capacidades morais e intelectuais superiores, com quem tive a grata oportunidade de aprender e conviver ao longo destes anos.

Ao **Dr. Leonardo Cardili** - médico patologista - agradeço à sua inestimável contribuição na realização deste e tantos outros trabalhos. Obrigada pela disponibilidade, admirável organização, por compartilhar seu conhecimento, e pelos valiosos conselhos, convívio e amizade. Sua dedicação e competência tornaram esse trabalho possível.

Ao **Prof. Dr. Evandro Sobroza de Mello**, pela sua sempre disponibilidade e apoio ao me receber no Departamento de Patologia. Agradeço demais por tudo que me ensinou, e pelo suporte e confiança durante todos esses anos. Você tem meu o maior respeito e consideração.

Ao **Dr. Daniel José Szor**, agradeço o apoio, generosidade, conselhos sinceros e encorajamento nos piores momentos. Suas qualidades marcantes e sensibilidade espontânea, de certo, abrandam a criteriosa revisão durante a qualificação (!). Obrigada pela amizade e alegre convívio ao longo destes anos.

Ao **Dr. Amir Zeide Charruf**, com quem dividi as mesmas angústias e cobranças no curso do Doutorado, obrigada por seu apoio, incentivo e amizade.

À **Camila Alves Teixeira**, com quem tive a grata oportunidade de trabalhar durante anos no Departamento de Patologia, agradeço a amizade, e sua sempre prestatividade e eficiência no auxílio as pesquisas.

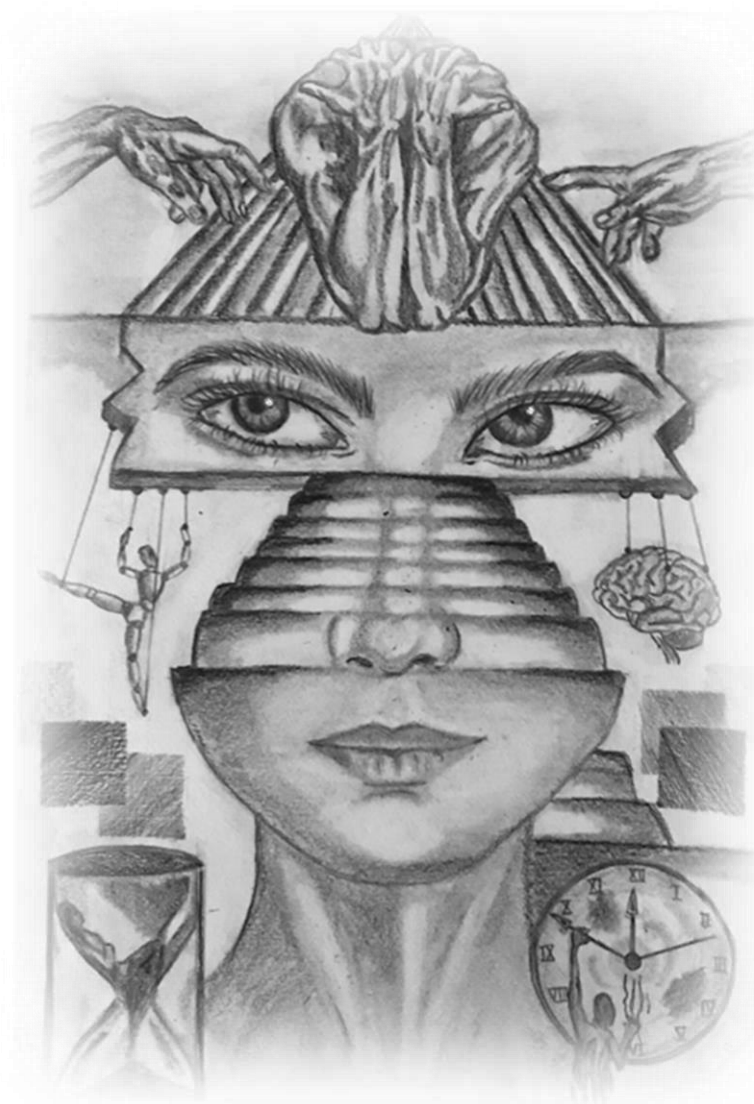
Ao **Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves**, pela oportunidade em ingressar no Departamento de Patologia do ICESP e pelo sempre valioso apoio e incentivo na execução de trabalhos científicos.

Ao **Prof. Dr. Bruno Zilberstein**, pela confiança e apoio que sempre me deu; e pela valorização depositada na realização de projetos na área de estudo do câncer gástrico.

Aos amigos do **Departamento de Patologia do ICESP**, pelos ensinamentos, apoio, e conveniência harmoniosa.

À **Vilma Libério**, por seu auxílio durante a pós-graduação.

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



“A crença de que existe apenas uma verdade, e de que você próprio está em posse dela, é a raiz de todos os males do mundo.”

Max Born

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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. Divisão 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 Documentação; 2011. 3ª edição 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Câncer Gástrico	1
1.2. Tratamento Multimodal.....	2
1.2.1. Ensaios Clínicos: Quimioterapia pré-operatória.....	3
1.2.2. Critérios de Indicação da Quimioterapia Pré-operatória.....	12
1.3. Avaliação do Câncer Gástrico Pós-quimioterapia	13
1.3.1. Classificação da Regressão Tumoral – Sistemas de Gradação.....	16
1.4. Resposta Patológica e Sobrevida	20
2. OBJETIVOS.....	25
2.1. Objetivo principal.....	25
2.2. Objetivos Específicos	25
3. MÉTODOS.....	27
3.1. Desenho do estudo	27
3.2. Pacientes e critérios de seleção	27
3.3. Quimioterapia e Tratamento Cirúrgico	28
3.4. Avaliação de seguimento.....	28
3.5. Avaliação Patológica: macroscopia e inclusão	29
3.6. Avaliação da resposta no tumor primário (estômago).....	31
3.7. Avaliação da resposta nos linfonodos	33
3.8. Variáveis Clinicopatológicas	37
3.9. Desfechos avaliados	39

3.10.	Análise estatística	39
3.11.	Considerações éticas	41
4.	RESULTADOS	43
4.1.	Descrição da população de estudo	43
4.2.	Resposta no Sítio Primário: Avaliação do Tumor Residual no Estômago	48
4.3.	Avaliação do Tumor Residual nos Linfonodos	56
4.4.	Resposta Patológica no Tumor Primário: Relação com Resposta Linfonodal	63
4.5.	Análise de Sobrevida.....	65
4.5.1.	Sobrevida e Resposta Patológica	67
4.5.2.	Sobrevida conforme a presença de metástase e regressão linfonodal	68
4.6.	Fatores prognósticos: Sobrevida livre de doença e Sobrevida Global	69
4.7.	Poder discriminatório do Tumor residual na previsão de recidiva ou óbito.....	71
5.	DISCUSSÃO	74
6.	CONCLUSÕES	98
7.	REFERÊNCIAS	100
8.	ANEXOS.....	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU	5-Fluoruracila
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
AUC	Área sob a curva
CAP	<i>College of American Pathologists</i>
CCI	<i>Charlson-Deyo comorbidity index</i>
CDDP	Cisplatina
CG	Câncer Gástrico
CIR	Cirurgia
cRP	Resposta Patológica Completa
DP	Desvio Padrão
EC	Epirrubicina e Cisplatina
ECF	Epirrubicina, Cisplatina e Fluoruracila
ECX	Epirrubicina, Cisplatina e Capecitabina
EOX	Epirrubicina, Oxaliplatina, Capecitabina
FLOT	Fluoruracila, Leucovorin, Oxaliplatina e Docetaxel
FLOX	Leucovorin, 5-Fluoruracila, Oxaliplatina
Folfinirox	Fluoruracila, Leucovorin, Irinotecano e Oxaliplatina
FOLFOX	Fluoruracila, Oxaliplatina e Leucovorin
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HE	Coloração hematoxilina-eosina
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC95%	Intervalos de confiança de 95%
ICESP-HCFMUSP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IHQ	Imuno-histoquímica
IIQ	Intervalo interquartil
IMC	Índice de massa corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
JCOG	<i>Japan Clinical Oncology Group</i>
JEG	Junção esôfago-gástrica
JGCA	<i>Japanese Gastric Cancer Association</i>
LN	Linfonodo
LRG	<i>Lymph Node Regression Grade</i>
mAb	Anticorpo monoclonal
mFLOX	Oxaliplatina, Ácido Folínico, Fluoruracila
Na	Não avaliado
NCDB	<i>National Cancer Database</i>

NLR	Razão neutrófilo-linfócito
PF	Cisplatina e Fluoruracila
PFL	Cisplatina, Fluoruracila e Leucovorin
QT	Quimioterapia
QRT	Quimiorradioterapia
r -	Ausência de regressão
r +	Presença de regressão
<i>Rho</i>	Coefficiente de correlação de <i>Spearman</i>
RP	Resposta Patológica
S-1	Tegafur, Gimeracil, Oteracil
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença
TC	Taxol e Cisplatina
TRG	<i>Tumor Regression Grade</i>
TX	Taxol e Capecitabina
vs.	<i>versus</i>
XELOX	Capecitabina e Oxaliplatina
XP	Capecitabina e Cisplatina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos clínicos com quimioterapia pré-operatória no câncer gástrico.	10
Tabela 2. Exemplos de sistemas mais utilizados de graduação de regressão tumoral (TRG).	18
Tabela 3. Sistema de Classificação de Regressão Tumoral Modificado <i>de Ryan (Tumor Regression Grade score - TRG)</i>	31
Tabela 4. Sistema de Classificação de Regressão Tumoral adaptado aos linfonodos (<i>Lymph node Regression Grade Score - LRG</i>).	36
Tabela 5. Quimioterapia pré-operatória administrada nos pacientes do estudo.	44
Tabela 6. Características clínicas e cirúrgicas dos 62 pacientes com câncer gástrico incluídos no estudo.	45
Tabela 7. Características patológicas dos 62 pacientes com câncer gástrico incluídos no estudo.	46
Tabela 8. Características pós-operatórias e seguimento dos 62 pacientes com câncer gástrico incluídos no estudo.	48
Tabela 9. Características histológicas relacionadas à resposta a terapia dos 62 pacientes com câncer gástrico incluídos no estudo.	50
Tabela 10. Características clínicas e cirúrgicas - Grupos com Resposta Patológica (RP+) e sem Resposta Patológica (RP-).	51
Tabela 11. Características anatomopatológicas - Grupos com Resposta Patológica (RP+) e sem Resposta Patológica (RP-).	52
Tabela 12. Características histológicas relacionadas à resposta - Grupos com Resposta Patológica (RP+) e sem Resposta Patológica (RP-).	55
Tabela 13. Características histológicas dos 58 pacientes com linfonodos avaliados pós-QT.	58
Tabela 14. Características clínicas e cirúrgicas — Grupos com menor (Menor-TuLN) e maior taxa tumoral (Maior-TuLN) nos linfonodos pós-QT.	59
Tabela 15. Características — Grupos com menor (Menor-TuLN) e maior taxa tumoral (Maior-TuLN) nos linfonodos pós-QT.	60
Tabela 16. Características histopatológicas — Grupos com menor (Menor-TuLN) e maior taxa tumoral (Maior-TuLN) nos linfonodos pós-QT.	62
Tabela 17. Características histopatológicas e status linfonodal - Grupos RP(+) e RP(-).	63
Tabela 18. Distribuição dos Grupos de acordo com a resposta à terapia no estômago e linfonodos. ...	67
Tabela 19. Análise univariada e multivariada para sobrevida livre de doença e sobrevida global.	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Etapas da avaliação anatomopatológica – Estômago	30
Figura 2. Etapas da avaliação anatomopatológica – Linfonodos.....	30
Figura 3. Sistema de Classificação de Regressão Tumoral Modificado <i>de Ryan (Tumor Regression Grade score - TRG)</i>	32
Figura 4. Avaliação da regressão tumoral realizada em cada linfonodo: (A) Corte completo de LN negativo com sinais de regressão, com área de fibrose (seta) apresentada em (B) no maior aumento; (C) Corte completo de LN positivo com sinais de regressão, com área de fibrose (seta à direita) e tumor residual (seta à esquerda) apresentadas em maior aumento em (D).	35
Figura 5. Fluxograma do Estudo.....	43
Figura 6. Histograma da distribuição da frequência de tumor residual no estômago (n=62).	49
Figura 7. Achados histológicos de adenocarcinoma gástrico submetido a quimioterapia: (a) Leito tumoral exibindo extensa área de fibrose, substituindo regiões onde previamente havia tumor; (b) áreas de mucina no leito tumoral, (c) presença de inflamação; e (d) calcificações junto a áreas de fibrose (HE - 10x).....	49
Figura 8. Diagrama de <i>Venn</i> apresentando (A) a relação entre os grupos de resposta patológica RP+ (TRG0-2) com o status ypT e; (B) com o status ypN.	54
Figura 9. Achados microscópicos nos linfonodos de pacientes submetidos à quimioterapia: (A) LN negativo, sem sinais de regressão (ypN0r-); (B) LN negativo com sinais de regressão, exibindo extensa área de fibrose em área prévia de metástase (ypN0r+); (C) LN acometido sem sinais de regressão (ypN+r-); e (D) LN positivo com sinais de regressão (ypN+r+) – (HE - 10x).....	57
Figura 10. Correlação entre o percentual de tumor residual no estômago e nos linfonodos de 58 pacientes pós-QT.	65
Figura 11. Sobrevida Livre de Doença e Sobrevida Global - Grupos com Resposta Patológica presente (RP+) e ausente (RP-).....	66
Figura 12. Sobrevida Livre de Doença e Sobrevida Global - Grupos com menor (Menor-TuLN) e maior (Maior-TuLN) taxa de tumor residual nos linfonodos pós-QT.....	67
Figura 13. Sobrevida Livre de Doença e Sobrevida Global dos grupos em relação à Resposta Patológica (RP) associada à taxa de tumor residual nos linfonodos (TuLN).	68
Figura 14. Sobrevida Livre de Doença e Sobrevida Global - Status ypN e Regressão Linfonodal.....	69
Figura 15. Curva Característica de Operação do Receptor (Curva ROC - para taxa de tumor residual no estômago e nos linfonodos. AUC, <i>area under the curve</i> ; IC, intervalo de confiança.	71
Figura 16. Sobrevida Livre de Doença e Sobrevida Global de acordo com os grupos determinados pelo <i>cutoff</i> de tumor residual nos linfonodos - Grupo Tu ^{res} LN<40% e Grupo Tu ^{res} LN>40%.	72

RESUMO

Pereira MA. Avaliação da resposta patológica em pacientes com câncer gástrico submetidos à quimioterapia pré-operatória [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: A gastrectomia associada à linfadenectomia continua sendo o principal tratamento curativo no câncer gástrico (CG) localmente avançado. Na busca por melhores resultados, a quimioterapia (QT) pré-operatória associada ao tratamento cirúrgico têm sido amplamente utilizada, aumentando as taxas de ressecção curativa e sobrevida. Um dos principais parâmetros de avaliação da resposta à QT consiste na graduação da regressão tumoral (TRG), que visa categorizar a quantidade de alterações regressivas após o tratamento, para demonstrar informações prognósticas potenciais com base em achados histopatológicos. No entanto, o impacto prognóstico da resposta patológica (RP) e a ausência de um sistema TRG padronizado deixam a dúvida se somente a avaliação do tumor primário é capaz de refletir o risco de recorrência e sobrevida. **OBJETIVO:** Avaliar a resposta patológica no tumor primário (estômago) e nos linfonodos (LN) de pacientes com adenocarcinoma gástrico que receberam QT pré-operatória, e verificar a associação da regressão tumoral com a sobrevida. **MÉTODOS:** Avaliaram-se retrospectivamente todos os pacientes com CG tratados com QT pré-operatória seguido de gastrectomia potencialmente curativa. A presença de tumor residual foi graduada de 0-100% no tumor primário e nos LNs, e os casos foram então classificados para o grau de regressão de acordo com o TRG proposto pela AJCC/CAP, e adaptado aos linfonodos (LRG). Para análise, os pacientes foram definidos conforme a resposta no tumor primário em RP(+) (TRG0/1/2) e RP(-) (TRG3); e de acordo com a taxa de tumor nos LNs em Menor-TuLN e Maior-TuLN. **RESULTADOS:** Entre os 62 pacientes avaliados, 28 (45,2%) foram classificados como RP(+) e 34 (54,8%) como RP(-). A mediana de tumor residual observada nos casos foi de 80%, e dois pacientes apresentaram RP completa. Não houve diferença entre os grupos com relação a características clínicas, cirúrgicas e estágio ypTNM. A frequência de tumores difusos foi maior no grupo RP(+) ($p=0,007$), e 57,1% e 67,1% pacientes eram ypN+ no grupo RP(+) e RP(-), respectivamente ($p=0,394$). Entre os 58 casos avaliados para o LRG, 35 (60,3%) classificaram-se como Menor-TuLN e 23 (39,7%) como Maior-TuLN. Lesões de menor diâmetro, ausência de invasão linfática, venosa e perineural, e menor status ypT e ypTNM, associaram-se ao grupo Menor-TuLN. Não houve associação entre a RP no tumor primário e nos LNs ($p=0,358$). Menor-TuLN, e não a RP no tumor primário, foi um fator independente associado à melhor sobrevida livre de doença e sobrevida global. Pacientes com redução de estágio para ypN0 (LNs com regressão) tiveram sobrevida equivalente aos pacientes ypN0 sem regressão. **CONCLUSÃO:** A taxa de tumor nos LNs é o principal fator associado à sobrevida em pacientes com CG após QT. A RP no tumor primário, por sua vez, não apresentou impacto na sobrevida. A regressão tumoral no leito primário não está associada à resposta nos LN e a redução do estágio ypN.

Palavras-chave: Neoplasias gástricas. Quimioterapia neoadjuvante. Patologia cirúrgica. Metástase neoplásica. Linfonodos. Sobrevida.

ABSTRACT

Pereira MA. Assessment of pathological response in patients with gastric cancer undergoing preoperative chemotherapy [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

INTRODUCTION: Gastrectomy associated with lymphadenectomy remains the main curative treatment in locally advanced gastric cancer (GC). In the search for better therapeutic results, preoperative chemotherapy (CMT) associated with surgery has been widely used, increasing curative resection rates and survival. One of the main parameters for evaluating CMT response is the tumor regression grading (TRG), which aims to determine the regressive changes after treatment and to demonstrate potential prognostic information based on histopathological findings. However, the prognostic impact of pathological response (PR), the absence of a standardized TRG system, the doubt whether only the assessment of the primary tumor can reflect survival and, furthermore, the identification of patients at risk of recurrence after surgery, remains a challenge in GC. **OBJECTIVE:** To evaluate the pathological response in the primary tumor (stomach) and lymph nodes (LN) of patients with gastric adenocarcinoma who received preoperative CMT, and verify the association of tumor regression with survival. **METHODS:** All patients with GC treated with preoperative CMT followed by curative gastrectomy were retrospectively evaluated. The presence of residual tumor was graded from 0-100% in primary tumor and LNs, and classified for the degree of regression according to the TRG proposed by the AJCC/CAP, and adapted to LN (LRG). For analysis, patients were defined according to primary tumor response in RP(+) (TRG0/1/2) and RP(-) (TRG3); and according to the tumor rate in the LNs as Minor-TuLN and Major-TuLN. **RESULTS:** Among the 62 patients evaluated, 28 (45.2%) were classified as PR(+) and 34 (54.8%) as PR(-). The median residual tumor in the cases was 80%, and two patients had complete PR. There was no difference between the groups regarding clinical and surgical characteristics and the ypTNM stage. The frequency of diffuse tumors was higher in the RP(+) group ($p=0.007$), and 57.1% and 67.1% of patients were ypN+ in the RP(+) and RP(-) groups, respectively ($p=0.394$). Among the 58 cases evaluated for the LRG, 35 (60.3%) were classified as Minor-TuLN and 23 (39.7%) as Major-TuLN. Lesser diameter lesions, absence of lymphatic, venous, and perineural invasion, and lower ypT and ypTNM status were associated with the Minor-TuLN group. There was no association between PR in the primary tumor and the LNs ($p=0.358$). Lower-TuLN, not PR in the primary tumor, was an independent factor associated with better disease-free survival and overall survival. Patients staging as ypN0 (LNs with regression) had survival equivalent to ypN0 patients without regression. **CONCLUSION:** Tumor rate in LNs is the main factor associated with survival in patients with GC after CMT. PR in the primary tumor, in turn, had no impact on survival. Tumor regression in the primary bed is not associated with LN response and ypN downstage.

Keywords: Stomach neoplasms. Neoadjuvant chemotherapy. Surgical pathology. Neoplasm metastasis. Lymph nodes. Survival.



INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Câncer Gástrico

O câncer de estômago é uma enfermidade de distribuição global, configurando-se como a quinta neoplasia mais frequente e representando a quarta causa de morte por câncer no mundo em ambos os sexos. Estima-se que em 2020 ocorreram 1.089.103 novos casos e 768.793 mortes em todo o mundo por câncer gástrico, representando 5,6% e 7,7% entre todos os tipos de câncer, respectivamente.¹

No Brasil, os tipos mais frequentes de câncer (à exceção do câncer de pele não melanoma), são mama e próstata, cólon e reto, pulmão e estômago. A estimativa para 2023 aponta que ocorrerão 21.480 mil novos casos de câncer de estômago, sendo 13.340 em homens e 8.140 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 9,51 a cada 100 mil homens e 4,92 para cada 100 mil mulheres.²

O tipo histológico mais frequente é o adenocarcinoma, responsável por aproximadamente 95% dos casos. Outros tipos histológicos menos comuns são o linfoma, o tumor neuroendócrino e o tumor estromal do trato gastrointestinal (GIST). O adenocarcinoma de estômago atinge na maioria dos casos homens com idade entre 60 e 70 anos.³ Na presente tese, a nomenclatura “câncer gástrico” (CG) será utilizado para referir-se ao adenocarcinoma gástrico.

Assim como outros tipos de câncer, o CG resulta de múltiplas interações entre fatores genéticos e ambientais, que atuam na sua etiologia. Entre os fatores de risco conhecidos, destacam-se fatores relacionados à dieta (tais como dieta pobre em fruta e legumes, elevada ingestão de sal e alimentos em conserva), o tabagismo, o consumo de álcool, agentes infecciosos (*Helicobacter pylori* e vírus *Epstein Barr*); além de fatores genéticos, como

histórico familiar de CG e mutações no gene CDH1 (que codifica a proteína transmembrana E-caderina).³⁻⁵

O prognóstico e o tratamento do CG são definidos de acordo com a localização e estágio do tumor, a existência de metástases e número de linfonodos (LNs) acometidos e ressecados.⁶ A ressecção cirúrgica permanece a principal opção terapêutica com possibilidade de cura, sendo a gastrectomia associada à linfadenectomia D2 o padrão ouro no tratamento do CG, diminuindo o risco de recidiva e consequentemente proporcionando melhor sobrevida ao paciente.⁷⁻⁹ Em estádios menos avançados, 90% dos casos são curáveis apenas com a cirurgia. Entretanto, o prognóstico do CG de modo geral se mantém desfavorável devido à apresentação geralmente tardia da doença, uma vez que o diagnóstico na maioria dos casos ocorre em estádios avançados, aumentando a chance de metástase e risco de recorrência.^{7, 10,}

11

Deste modo, a busca por melhores resultados na sobrevida dos pacientes com CG vem sendo atualmente perseguida através da abordagem multimodal com quimioterapia (QT) ou quimiorradioterapia (QRT) neoadjuvante, perioperatória ou adjuvante, associada ao tratamento cirúrgico.^{12, 13}

1.2. Tratamento Multimodal

Com exceção de alguns poucos pacientes com tumores precoces, nos quais a ressecção endoscópica pode ser uma opção, a ressecção cirúrgica radical com linfadenectomia D2 é o tratamento mais efetivo para o CG.^{7, 9}

Apesar da melhor compreensão do comportamento do CG através de suas características biológicas^{14, 15} e dos avanços no tratamento cirúrgico, incluindo técnicas minimamente invasivas,^{16, 17} a recorrência da doença ainda é a principal causa de morte.^{13, 18}

Assim, propôs-se a partir de resultados obtidos em diversos estudos randomizados, a associação de outras formas de tratamento com a intenção de melhorar o prognóstico do CG. Abordagens neoadjuvantes, perioperatórias, ou adjuvantes, incluindo a QT e/ou QRT, estão cada vez mais sendo associadas ao tratamento cirúrgico.^{12, 19}

Como mais da metade dos pacientes com CG não consegue completar o tratamento quimioterápico proposto, tem crescido a preferência por abordagens pré-operatórias (a qual engloba a neoadjuvância e perioperatória).²⁰ Nesse sentido, a QT pré-operatória tem como objetivos aumentar a taxa de ressecção R0, diminuir o estágio do tumor (*downstaging* patológico), fornecer um tratamento precoce para doença micrometástática, diminuir a taxa de recorrência, e aumentar a sobrevida.^{21, 22}

Entretanto, questões como qual seria o melhor tipo de regime e drogas, ciclos de tratamento, critérios de indicação do paciente e – principalmente – de qual seria a avaliação da resposta histológica ideal junto ao respectivo sistema de regressão (TRG, *tumour regression grade*), ainda não são claros. Deste modo, prever o benefício na sobrevida em longo prazo em pacientes submetidos à QT pré-operatória permanece um assunto refutável no CG.

1.2.1. Ensaios Clínicos: Quimioterapia pré-operatória

Demonstrou-se a superioridade da QT perioperatória ou neoadjuvante quando comparada ao tratamento cirúrgico isolado em diferentes estudos. De modo geral, os resultados apresentam ganho na sobrevida, sem diferenças significativas no tempo de internação, taxas de complicações e na mortalidade cirúrgica.^{23, 24}

No entanto, apesar dos resultados positivos, aspectos relacionados à ausência de estágio pré-operatório padronizado, definição de resposta à terapia, linfadenectomia inadequada em

muitos casos, inclusão de grande número de tumores do esôfago distal e da junção esofagogástrica (JEG), e do alto percentual de pacientes que não completaram a QT planejada inicialmente no estudo, estão entre as limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados apresentados. Um resumo de alguns dos principais ensaios clínicos que avaliaram a QT pré-operatória no CG são apresentados na **Tabela 1**.

O estudo MAGIC (2006)²⁵ foi o primeiro e o maior estudo clínico randomizado de Fase III bem sucedido que avaliou a QT perioperatória no CG. Nele, randomizou-se 503 pacientes para tratamento cirúrgico isolado (n=253) ou para QT perioperatória (n=250), que consistia em três ciclos pré-operatórios de ECF (Epirrubicina, Cisplatina e 5-Fluoruracila), e três ciclos pós-operatórios. O estudo demonstrou aumento na taxa de ressecção R0, redução na profundidade de invasão tumoral (T1/T2: 52% vs. 37%) e menor incidência de metástase linfonodal (N0/N1: 84% vs. 71%) no grupo QT em comparação ao grupo cirurgia isolada. Além disso, o tratamento perioperatório proporcionou aumento na sobrevida global (SG 5 anos: 36% vs. 23%, p=0,009) e na sobrevida livre de progressão.²⁵

Apesar de demonstrar que a QT perioperatória é uma alternativa viável para o tratamento do CG, deve-se destacar que 26% dos pacientes tinham tumores de esôfago distal ou JEG, e menos da metade dos pacientes operados realizaram linfadenectomia D2. Além disso, entre os 250 pacientes randomizados para tratamento combinado, 215 (86%) completaram os três ciclos de QT pré-operatória, e somente 104 (41,6%) completaram todo o tratamento pré-estabelecido com os três ciclos de QT pós-operatória.²⁵ O estudo também não apresentou dados referentes à avaliação histopatológica da resposta tumoral, e não há descrição de casos com resposta patológica completa (cRP). Tais dados foram somente avaliados em estudo posterior (2016) envolvendo a mesma casuística do MAGIC, onde o TRG1 e o TRG2 compreenderam 8,5% e 18% dos casos, respectivamente.²⁶

Para tentar superar algumas das limitações prévias, o estudo EORTC-40954 (2010)²⁷ avaliou a QT neoadjuvante com PFL (Cisplatina, Fluoruracila e Leucovorin) comparada ao tratamento cirúrgico isolado no câncer de estômago e cárdia localmente avançado. No estudo, 94,2% dos pacientes realizaram linfadenectomia D2 e, apesar de não utilizar nenhum grau de regressão na avaliação dos resultados, alcançou-se a cRP em 7,1% dos casos. Entretanto, apesar do aumento na taxa de ressecção R0, e menor incidência de metástase linfonodal no grupo neoadjuvância, o estudo incluiu um número elevado de tumores da JEG (52,8%), e foi interrompido devido ao baixo recrutamento, não atingindo o cálculo amostral inicialmente planejado. Em relação à sobrevida, não houve superioridade da neoadjuvância comparado ao tratamento cirúrgico isolado, o que pode ser atribuído ao baixo poder estatístico, à inclusão de tumores proximais e à qualidade do procedimento cirúrgico – uma vez que a linfadenectomia D2 foi realizada em quase todos os casos.²⁷

Posteriormente, no estudo Fase III FNCLCC-FFCD (2011)²⁸ que avaliou a QT perioperatória (Fluoruracila e Cisplatina) em pacientes com adenocarcinoma esofagogástrico ressecável, 224 pacientes foram randomizados para QT seguido de cirurgia, ou cirurgia isolada.²⁸ Do mesmo modo, a taxa de ressecção R0 foi superior no grupo com QT (84% vs. 74%; p=0,04), exibindo também melhora da sobrevida global (SG 5 anos: 38% vs. 24%; p=0,02), e sobrevida livre de doença (SLD 5 anos: 34% vs. 19%; p= 0,01).²⁸ A taxa de cRP no estudo foi de 3%, entretanto também não foram apresentados resultados a respeito da regressão tumoral. Apesar dos resultados, importantes limitações devem ser apontadas. Primeiro, o efeito da QT só foi significativo no subgrupo com tumores da JEG, que inclui cerca de dois terços dos pacientes. Dos 224 pacientes randomizados, somente 25% tinham tumores localizados no estômago, e a mediana de LNs dissecados foi de apenas 19, uma vez que a linfadenectomia D2 era apenas recomendada. O estudo também não conseguiu recrutar o número de pacientes previstos para o desfecho primário (foram randomizados 224 de 250

previstos) e, assim como o estudo MAGIC, a maioria dos pacientes não conseguiu completar o tratamento proposto. Apenas 23% dos pacientes receberam a QT pós-operatória completa, principalmente devido a complicações cirúrgicas e deterioração do estado nutricional.²⁸

Embora o ensaio MAGIC tenha demonstrado que a QT pré-operatória diminuiu o estágio do tumor e proporcionou sobrevida mais longa quando comparado ao grupo cirúrgico, a taxa de sobrevida em 5 anos apresentada nos estudos japoneses para a cirurgia isolada é de 70%, superior ao resultado da QT pré-operatória no ensaio MAGIC.^{25, 29} Assim, no Japão, o tratamento padrão para CG localmente avançado consiste na gastrectomia com QT adjuvante, e os estudos clínicos que avaliam a eficácia da QT pré-operatória foram conduzidos em subgrupos específicos, sendo restritos à pacientes que apresentam prognóstico extremamente ruim.^{7, 29, 30} Os investigadores do *Japan Clinical Oncology Group* (JCOG) decidiram explorar a QT neoadjuvante em dois subconjuntos de pacientes: (1) JCOG 0405: CG com doença linfonodal volumosa (nomeado “*bulky N*”), definidos como pacientes com pelo menos três LNs de segundo nível medindo $\geq 1,5$ cm, ou uma massa volumosa medindo ≥ 3 cm que consiste em dois ou mais LNs de segundo nível;^{31, 32} e (2) JCOG 0210: tumores *Borrmann* IV e lesões extensas *Borrmann* III.³³ Ambos os estudos incluíram somente tumores gástricos, e mais de 90% dos casos foram submetidos à linfadenectomia considerada adequada. As taxas de cRP foram ao redor de 2%, mostrando que de fato a resposta em tumores gástricos é mais limitada. Ainda, ambos os estudos avaliaram os tumores ressecados de acordo com o sistema de regressão da *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA-TRG), com 5 categorias.

Já o estudo clínico Fase II COMPASS (2014),³⁴ também do Japão, relatou que quatro ciclos de QT neoadjuvante com S-1+cisplatina ou paclitaxel+cisplatina foram capazes de alcançar 10% de cRP. A resposta patológica foi avaliada de acordo com o JGCA-TRG, porém, diferentemente dos dois estudos anteriores, foram utilizadas 6 categorias de resposta.³⁴

No Estudo Fase II ST03,³⁵ por sua vez, além de serem apresentados os dados da avaliação de resposta de acordo com o sistema *Mandard-TRG* (TRG 1 a 5), os autores também avaliaram a sobrevida com base no grau de regressão. O estudo sugere que os pacientes com *Mandard-TRG* de 1 ou 2 (equivalente à cRP e quase completa) podem representar um grupo com melhor sobrevida pós-operatória. Entretanto, na análise de sobrevida os pacientes com resposta TRG 1/2 foram comparados aos TRG 3/4/5 associados aos não ressecados (*HR*:0,30; *IC95%*:0,21 - 0,44; *p*<0,001), o que limita a interpretação do resultado em relação à resposta histológica, afinal pacientes não ressecados sabidamente tem pior sobrevida.¹¹ Além disso, o estudo incluiu somente 36% de tumores de estômago, metade dos casos apresentaram menos de 25 LNs dissecados, além de não demonstrarem os resultados patológicos em relação ao status ypN0.³⁵

Recentemente, o estudo FLOT4 avaliou a QT perioperatória com ECF (Epirrubicina, Cisplatina e Fluoruracila) ou ECX (Epirrubicina, Cisplatina e Capecitabina) comparado ao regime FLOT (Fluoruracila, Leucovorin, Oxaliplatina e Docetaxel).³⁶ Foram inicialmente randomizados 716 pacientes, sendo 360 para o braço ECF/ECX e 356 para o braço FLOT. Em relação à localização, 55,6% dos pacientes tinham tumores de esôfago/JEG.³⁶

O grupo FLOT apresentou maior proporção de tumores estágio ypT1 (25% vs. 15%; *p*<0,001), ypN0, e taxa de ressecção R0. Assim, a QT com FLOT se mostrou efetiva como terapia perioperatória, melhorando a sobrevida geral (SG e SLD) em pacientes com adenocarcinoma gástrico ou esofagogástrico, comparado ao esquema perioperatório com ECF ou ECX.³⁶

Adicionalmente, o estudo FLOT4 também contou com a apresentação de resultados patológicos na Fase II do estudo, onde comparou a regressão histopatológica entre os grupos ECF/ECX e FLOT. O desfecho primário foi regressão patológica completa (*Becker-TRG1a*), no qual se associou o FLOT à maior taxa de cRP comparada ao ECF/ECX (16% vs. 6%;

p=0,02).³⁷ Entretanto, ambos os grupos mantiveram uma taxa alta e equivalente de “não-respondedores” (*Becker-TRG3*), além de não apresentarem diferença na taxa de ypN0. Em relação aos LNs, o estudo FLOT4 também apresentou uma avaliação discreta da resposta patológica linfonodal, mas que se restringiu apenas a dados descritivos.³⁷ Como nos estudos prévios, mais da metade dos pacientes avaliados tinham tumores de esôfago/JEG (52,5%), o que novamente limita a interpretação da resposta em relação aos tumores de estômago.³⁷ É interessante ressaltar que, assim como nos estudos anteriores, menos da metade dos pacientes completou o tratamento proposto.³⁷

Além da QT isolada, a QRT também foi proposta como forma de aumentar as taxas de resposta completa no CG. Em 2001, a eficácia e vantagens da QRT adjuvante apresentadas no ensaio INT0116, e a abordagem neoadjuvante usada em outras neoplasias, propiciou à transferência para a aplicação de QRT neoadjuvante no CG.³⁸ No estudo RTOG-9904, 27% dos pacientes alcançaram cRP.³⁹ Resultados semelhantes foram observados no estudo holandês CROSS, que incluiu 25 pacientes com CG localmente avançado que receberam QRT pré-operatória (45 Gy + capecitabina e paclitaxel). Neste estudo, a taxa de ressecção R0 foi de 72% e a taxa de cRP foi de 16%.⁴⁰

Ao longo dos anos, com a adoção de novas drogas e diferentes esquemas, os estudos vêm alcançando um incremento nas taxas de resposta patológica e, conseqüentemente, surge com essa uma maior atenção à avaliação das características histológicas de regressão e o quanto essas podem impactar no prognóstico. Mas embora a taxa de resposta patológica seja um desfecho comumente avaliado nos estudos de Fase II, os diferentes sistemas de TRG, a ausência de consenso em relação à porcentagem de corte ideal de tumor residual no leito primário para determinar o que será considerado como “respondedor”, a diferença nas definições de TRG entre o Oriente e o Ocidente, além da ausência de dados para avaliação da

resposta em LNs - visto que o status linfonodal é o principal fator prognóstico no CG - são fatores que prejudicam a generalização dos resultados.^{11, 41-43}

Portanto, determinar qual paciente respondeu ao tratamento, quais outros parâmetros tem impacto prognóstico, qual paciente necessita de complementação com QT adjuvante; ou o quanto de resposta seria necessário para que os benefícios da QT pré-operatória reflitam na sobrevida, ainda são questões de debate no CG.

Tabela 1. Estudos clínicos com quimioterapia pré-operatória no câncer gástrico.

Autor (ano)	Estudo	No de Pacientes	Critério de Inclusão	Grupos	Desfecho Primário	Localização	Linfadenectomia	R0	Sistema de TRG	Taxa de Resposta Patológica*	Taxa de cRP*	Taxa de N0*	Sobrevida (%)
Cunningham <i>et al.</i> (2006)	MAGIC Fase III	503 -QT: 250 -CIR: 253	Adenocarcinoma ressecável do estômago, esôfago distal, JEG (cTxNxM0)	ECF (3x) + CIR + ECF (3x) vs. CIR	SG	Estômago: 73,9% JEG: 11,5% Esôfago: 14,6%	40,5% D2	67,8%	Mandard	37/159 (23,3%) *TRG1 e 2	8/159 (5%)	QT: 42/135 (31,1%) CIR= 42/156 (26,9%)	SG (5 anos): QT=36,3% vs. CIR= 23% (p = 0,009) * HR: 0,7 (Esôfago); 0,5 (JEG); 0,8 (Estômago)
Schuhmacher <i>et al.</i> (2010)	EORTC 40954 Fase III	144 -QT: 72 -CIR: 72	Adenocarcinoma localmente avançado de estômago ou JEG (cT3-4NxM0)	PFL (2x) + CIR vs. CIR	SG	Estômago: 47,2% JEG: 52,8% (Siewert II, III)	94,2% D2	78,3%	na	na	5/70 (7,1%)	QT= 27/70 (38,5%) CIR= 13/68 (19,1%)	QT = 64,5 vs. CIR= 5,5 meses (p=0,466) * HR: 0,84
Ychou M <i>et al.</i> (2011)	FNCLCC-FFCD Fase III	244 -QT: 113 -CIR: 111	Adenocarcinoma ressecável do estômago, esôfago distal, JEG	PF (2-3x) + CIR + PF (3-4x) vs. CIR	SG	Estômago 25% JEG: 64% Esôfago: 11%	19 (mediana de LNs dissecados)	78,6%	na	na	3/98 (3%)	QT= 32/98 (33%) CIR= 17/85 (20%)	SG (5 anos): QT= 38% vs. CIR= 24% (p=0,02) (HR=0,69) *HR= 1,14 (Esôfago); 0,57 (JEG); 0,92 (Estômago)
Iwasaki <i>et al.</i> (2013)	JCOG0210 Fase II	50	Adenocarcinoma do estômago ressecável (Tipo 3/4)	S-1 + CDDP (2x) + CIR	Conclusão do protocolo	Estômago: 100%	90,2% D2	66,0%	JGCA	46,9% (23/49) *TRG 1b, 2 e 3	1/49 (2%)	8/47 (17%)	SG (3 anos): 24,5%; Mediana: 17,3 meses
Tsuburaya <i>et al.</i> (2013)	JCOG 0405 Fase II	53	Adenocarcinoma gástrico com extensa metástase: "Bulky N2"; cN+ artéria celíaca e seus ramos e/ ou cN+ para-aórticos	S-1 + Cisplatina (3x) + CIR	Ressecção R0	Estômago: 100%	94% (D2+LN para-aórtico)	84,3%	JGCA	51% (27/49) *TRG 1b, 2 e 3	1/49 (2%)	8/49 (16%)	SG (5 anos): 53%

Tabela 1 (continuação): Estudos clínicos com quimioterapia pré-operatória no câncer gástrico.

Autor (ano)	Estudo	No de Pacientes	Critério de Inclusão	Grupos	Desfecho Primário	Localização	Linfadenectomia	R0	Sistema de TRG	Taxa de Resposta Patológica	Taxa de cRP	Taxa de N0	Sobrevida (%)
Yoshikawa <i>et al.</i> (2014)	COMPASS Fase II	82	Adenocarcinoma do estômago ou JEG (cT2-T3N+M0 e cT4N0M0)	S-1+Cisplatina / TC (2x) + CIR vs. S-1+Cisplatina / TC (4x) + CIR	(1) SG; (2) Resposta clínica, patológica, toxicidades e resultados cirúrgicos	na	82% D2	75,6%	JGCA	37,3% (31/83) *TRG 1b, 2a, 2b e 3	4/41 (9,7%)	na	na
Al-Batran <i>et al.</i> (2016)	FLOT4 Fase II	300 -ECF/ECX: 152 -FLOT: 148	Adenocarcinoma do estômago ou JEG (cT2-T4NxM0 e cTxN+M0)	ECF/ECX (3x) + CIR + ECF/ECX (3x) vs. FLOT (4x) + CIR + FLOT (4x)	cRP	Estômago: 47,4% Esôfago e JEG: 52,5%	62% D2/D3; 30,9% 2/+ campos	79,2%	Becker	ECF/ECX= 31/137 (23%) FLOT=47/128 (37%) *TRG 1a e 1b	ECF/ECX= 8/137 (6%) FLOT= 20/128 (16%)	ECF/ECX= 59/111 (53%) FLOT= 70/119 (59%)	na
Cunningham <i>et al.</i> (2017)	ST03 Fase III	1063 -EC: 533 -EC+mAb: 530	Adenocarcinoma ressecável do estômago, esôfago distal, JEG	EC + bevacizumabe (3x) + CIR + EC + bevacizumabe (mAb) (3x) vs. EC (3x) + CIR + EC (3x)	SG	Estômago: 36% Esôfago: 13,5% JEG: 50,5%	>25 LNs = 49%	75,0%	Mandard	EC= 147/376 (39%) EC+mAb = 135/351 (38%) *TRG 1, 2 e 3	EC=30/376 (8%) EC+mAb= 37/351 (11%)	na	SG (3 anos): EC=50,3% vs. EC+mAb= 48,1% (p=0,360) Mediana: 33,97 vs. 34,46 meses *HR = 1,08
Al-Batran <i>et al.</i> (2019)	FLOT4 Fase III	716 -ECF/ECX: 360 -FLOT: 356	Adenocarcinoma do estômago ou JEG (cT2-T4NxM0 e cTxN+M0)	ECF/ECX (3x) + CIR + ECF/ECX (3x) vs. FLOT (4x) + CIR + FLOT (4x)	SLD (posterior mudança para SG)	Estômago: 44,4% Esôfago e JEG: 55,6%	57,4% D2; 31% 2/+ campos	81,0%	na	na	na	ECF/ECX= 146/360 (40,5%) FLOT= 174/356 (48,9%)	Mediana: FLOT= 35 meses vs. ECF/ECX= 50 meses (p=0,012)

CIR, Cirurgia; QT, Quimioterapia; TRG, *Tumor Regression Grade*; cRP, Resposta Patológica Completa; JEG, Junção esôfago-gástrica; LN, Linfonodo; mAb, Anticorpo monoclonal; JGCA, *Japanese Gastric Cancer Association*; CDDP, Cisplatina; EC, Epirrubicina e Cisplatina; ECF, Epirrubicina, Cisplatina e 5-Fluoruracila; ECX, Epirrubicina, Cisplatina e Capecitabina; FLOT, Fluoruracila, Leucovorin, Oxaliplatina e Docetaxel; TC, Taxol e Cisplatina; PF, Cisplatina e Fluoruracila; PFL, Cisplatina, Fluoruracila e Leucovorin; S-1, Tegafur, Gimeracil, Oteracil; HR, *Hazard ratio*; SG, Sobrevida Global; SLD, Sobrevida Livre de Doença; na, não avaliado. * valores com base no número de pacientes ressecados, e não por intenção de tratamento.

1.2.2. Critérios de Indicação da Quimioterapia Pré-operatória

Diferentes regimes de tratamento pré e pós-operatório foram propostos em todo o mundo, de modo que as indicações e os esquemas variam com base em diretrizes seguidas em cada país.^{13,18}

Na Europa, a QT perioperatória é padrão para o CG localmente avançado.^{25, 36} A *European Society for Medical Oncology* (ESMO), com base em estudos que incluem o *MAGIC Trial* e o *FNCLCC/FFCD*, indica a QT no CG localmente avançado ressecável com estágio clínico maior ou igual a cT2-T4 e/ou cN+M0. Os pacientes nesse estágio são candidatos a esquemas que incluem a combinação de platina e fluoropirimidina, com esquemas de 2 ou 3 fármacos. Uma vez que a capecitabina evita a necessidade de dispositivo de acesso venoso central permanente, e não é inferior ao 5-FU no cenário de doença avançada, esquemas contendo capecitabina são sugeridos no cenário perioperatório.^{19,44}

Na América, especialmente na América do Norte, há também preferência pela QT perioperatória, com ou sem QRT adjuvante pós-operatória, com base no estudo INT0116.³⁸ O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda a QT no CG ressecável com estágio clínico maior ou igual a cT2 cN0-N3 cM0. Como opções, são apresentados os regimes TX (Taxol e Capecitabina), TC (Taxol, Cisplatina), PFL, XELOX (Capecitabina e Oxaliplatina), FOLFOX (Fluoruracila, Oxaliplatina e Leucovorin) e FLOT.⁴⁵

Por outro lado, nos países asiáticos a gastrectomia D2 associada à QT adjuvante é o tratamento padrão, embora a QT neoadjuvante pré-operatória seja administrada em pacientes selecionados.^{7, 46} A *Chinese Society of Clinical Oncology* (CSCO) recomenda atualmente a QT neoadjuvante para o CG localmente avançado estágio III (cT2 cN3, cT3 cN2-3, cT4a cN1-3, todos M0), com os regimes PF (Cisplatina e Fluoruracila), ECF, ou XELOX.⁴⁶ Já a *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA), na sua última versão das diretrizes de

tratamento do CG (versão 5), descreve que as recomendações para a QT neoadjuvante são limitadas. A QT com S-1 e cisplatina seguida de gastrectomia com dissecação de LN para-aórtico pode fornecer resultados de sobrevida satisfatórios para pacientes com metástases linfonodais extensas (incluindo LNs para-aórticos acometidos). Algumas questões referentes à QT neoadjuvante são também apresentadas pela JGCA entre os “*Clinical Questions*”: se a QT neoadjuvante deve ser indicada para o CG avançado ressecável, ou se deve ser condicionalmente recomendada para pacientes com a presença de extensa metástase em LNs.⁷ Na prática, a ausência de recomendações mais amplas para a QT pré-operatória pela JGCA justifica-se pelo fato que os exames de rastreamento para detecção precoce são comuns no Japão, e a maioria dos pacientes com CG é diagnosticado no estágio inicial. Além disso, a linfadenectomia D2 é amplamente realizada, e o tratamento somente cirúrgico traz bom prognóstico.^{7, 10} No caso da Coreia, que assim como Japão também apresenta alta incidência de CG, de acordo com o *Korean Practice Guideline* a QT neoadjuvante para o GC potencialmente ressecável não é uma opção se a linfadenectomia D2 for considerada.⁴⁷

No entanto, realizaram-se alguns estudos clínicos e outros ainda estão sendo conduzidos no Japão e China para avaliar o papel da abordagem neoadjuvante em grupos específicos de pior prognóstico.^{29, 30}

No Brasil, ainda não há um consenso (estabelecido em 80% de concordância) entre os especialistas em relação à indicação de quimioterapia perioperatória, onde 78% concordam com a abordagem em tumores ressecáveis estágio \geq IB do terço médio e proximal, e somente 68% indicariam para tumores do terço distal.⁹

1.3. Avaliação do Câncer Gástrico Pós-quimioterapia

Embora a efetividade da QT pré-operatória possa ser parcialmente avaliada pelas taxas de R0 e pela sobrevida; e os estudos no geral examinem a resposta tumoral radiológica pelos

Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), sabemos que nem todos os pacientes respondem do mesmo modo ao tratamento, e o RECIST nem sempre é consistente com regressão histopatológica e com o prognóstico.^{48, 49} Portanto, o critério de avaliação mais preciso para a QT neoadjuvante ainda é a avaliação patológica.

Como resultado do crescente uso da terapia pré-operatória, a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) incluiu na 8ª edição do TNM o estágio patológico direcionado para o CG pós-neoadjuvância visando fornecer maiores informações de prognóstico, definindo-o como ypTNM. O agrupamento nos estádios é realizado igual ao do pTNM, entretanto o ypTNM compreende somente os quatro descritores do estágio amplo (estádios I-IV).⁶

Embora os sistemas TRGs não tenham sido estabelecidos para o CG, a AJCC recomenda que os tumores submetidos à terapia sejam relatados usando o ypTNM junto à avaliação da resposta patológica à terapia, a qual envolve o exame macroscópico e microscópico do espécime cirúrgico ressecado.^{6 50}

A primeira etapa da avaliação patológica consiste na avaliação macroscópica do espécime ressecado, na qual é realizada a identificação inicial da extensão da lesão e do leito tumoral (o local anterior do tumor, onde há áreas de regressão), de modo a garantir a inclusão adequada de toda a área tumoral e mucosa adjacente alterada para uma investigação histológica precisa.^{41, 50}

Entretanto, dependendo da superfície de corte, há variações na abordagem da peça para inclusão.⁴¹ Uma delas consiste na avaliação da superfície de corte que contém o maior diâmetro macroscópico do tumor (horizontal), assim como a que apresenta maior diâmetro vertical.^{51, 52} Esse tipo de avaliação pode às vezes estimar incorretamente a resposta ao tratamento neoadjuvante, e alguns autores recomendam realizar essa abordagem apenas em casos em que a lesão apresente mais de 8 cm no maior eixo (macroscopicamente).⁵³ Já a outra abordagem leva em consideração todo o leito tumoral, considerando a porcentagem total de

tumor residual de todas as secções, permitindo assim a avaliação do tumor de forma mais abrangente para detectar pequenas lesões. Embora mais trabalhosa, a abordagem com a inclusão total da área de lesão é mais recomendada, especialmente para os casos com resposta completa.^{41, 42, 53}

Através da histologia, a regressão do tumor após a QT é representada basicamente por inflamação subaguda à crônica após os efeitos citotóxicos que ocorrem algumas semanas após a conclusão do último ciclo de tratamento pré-operatório.⁵⁴ Nos casos de regressão completa (ypT0), as células malignas são totalmente destruídas pelo tratamento citotóxico e/ou pela reação inflamatória subsequente, e o tumor é substituído por tecido de granulação fibroso ou fibroinflamatório. Nestes casos, recomenda-se que cortes adicionais em três níveis sejam realizados para confirmar a resposta patológica completa.^{53, 55} No caso da presença de tumor residual, esse pode compreender desde áreas extensas de tumor viável, até apenas pequenas células isoladas, ou aglomerados tumorais – podendo ser superficiais ou em camadas mais profundas.⁶

A resposta patológica ao tratamento, conforme a oitava edição do TNM/AJCC, deve ser determinada pela quantidade de tumor residual viável em relação às áreas de fibrose/fibroinflamação dentro da lesão macroscópica. Essa relação é expressa através de uma porcentagem inversa da taxa de tumor em relação à resposta. Assim, a resposta de 100% ao tratamento indica fibrose ou fibroinflamação em toda a lesão macroscópica, sem evidência microscópica de células tumorais. Enquanto que a resposta de 0% representa um tumor sem alterações regressivas, com a ausência de qualquer fibrose ou fibroinflamação, e presença de células tumorais em todo o leito. A mucina acelular é também considerada uma forma de resposta positiva ao tratamento, e não interpretada como tumor residual. A categoria ypT é baseada no foco mais profundo de tumor residual na parede gástrica, independente do

tamanho deste. Os LNs positivos são definidos como tendo pelo menos um foco de células tumorais residuais.⁶

Algumas alterações histológicas, além da fibrose, também são observadas com frequência em adenocarcinomas tratados com QT, tais como calcificações distróficas, inflamação acentuada, presença de histiócitos e necrose.⁵⁴

A regressão tumoral em resposta à QT neoadjuvante pode também ser observada em LNs que são ou foram metastáticos. Os padrões histopatológicos são semelhantes aos observados no sítio primário, tais como fibrose, infiltrações de histiócitos e reações de corpo estranho.^{41, 54}

Embora alguns patologistas descrevam alterações regressivas nos LNs em seus relatórios, a graduação da regressão tumoral em LNs não é obrigatoriamente realizada.⁴¹ Algumas questões podem contribuir para que a determinação de um TRG linfonodal ainda não tenha sido geralmente recomendada, como o fato de que pequenas metástases ou micrometástases em LNs podem regredir sem cicatrizes significativas.⁵⁶

Entretanto, como a presença de metástase linfonodal é um dos fatores prognósticos mais importantes no CG, recomenda-se que as alterações regressivas observadas nos LNs sejam relatadas, e que na presença de fibrose sem tumor viável cortes adicionais sejam considerados para uma avaliação mais minuciosa do status linfonodal, ou até mesmo a realização adicional de imuno-histoquímica (IHQ) com citoqueratina nos casos ypN0 para eventual identificação de micrometástases.^{41, 53, 56, 57}

1.3.1. Classificação da Regressão Tumoral – Sistemas de Graduação

Os sistemas de graduação de regressão tumoral visam categorizar a quantidade de alterações regressivas após o tratamento citotóxico, para demonstrar informações prognósticas

potenciais com base em achados histopatológicos. Atualmente, essas estratégias referem-se a alterações regressivas observadas no tumor primário, e não a achados em LNs ou metástases à distância.^{41, 56}

Apesar de a QT pré-operatória ser cada vez mais praticada, não há um sistema padrão de avaliação histopatológica para a resposta tumoral. Existe ampla variedade de TRGs utilizados em tumores gastrointestinais, e pelo menos cinco sistemas de classificações clássicos utilizados em tumores gástricos, incluindo o sistema *Mandard-TRG*,⁵⁸ o sistema *Japanese Gastric Cancer Association (JGCA)-TRG*,⁵⁹ o do *American Joint Committee on Cancer/College of American Pathologists (AJCC/CAP)-TRG*,^{6, 50} o sistema *China-TRG*,⁶⁰ e o sistema *Becker-TRG*⁶¹ – que apresentam também diferentes números de categorias de regressão (3 a 5 níveis de TRG). Na **Tabela 2** são apresentados 5 exemplos de TRGs, com as respectivas categorias de regressão.

Tabela 2. Exemplos de sistemas mais utilizados de graduação de regressão tumoral (TRG).

Resposta Patológica	Mandard ⁽⁵⁸⁾	AJCC/CAP ⁽⁵⁰⁾	Becker ⁽⁶¹⁾	JGCA ⁽⁵⁹⁾	China ⁽⁶⁰⁾
Completa	TRG1	TRG 0	TRG1a	TRG 3	Resposta Acentuada
	Sem células tumorais residuais, fibrose sem presença de neoplasia	Ausência de células tumorais residuais, fibrose sem presença de neoplasia	Regressão completa	Nenhuma célula tumoral viável (0% de tumor residual)	As células tumorais desaparecem completamente, ou existem poucos resíduos altamente regressivos com cicatrizes óbvias e inflamação variável
Subtotal	TRG2	TRG1	TRG1b	TGR 2	
	Fibrose com células tumorais dispersas	Células tumorais isoladas ou pequenos grupos de células tumorais em meio à fibrose	<10% de tumor residual por leito tumoral	Células tumorais viáveis permanecem em menos de 1/3 da área tumoral (1-33% tumor)	
Parcial	TRG3	TRG2	TRG2	TRG 1b	Resposta Moderada
	Fibrose e células tumorais, com preponderância de fibrose	Câncer residual com resposta desmoplásica	10-50% de tumor residual	Células tumorais viáveis permanecem em mais de 1/3, mas menos de 2/3 da área tumoral (34-66% tumor residual)	A maioria das células tumorais degenera, e necrose com evidente fibrose de estroma e inflamação
Ausente	TRG4	TRG3	TRG3	TRG 1a	Resposta leve
	Fibrose e células tumorais, com preponderância de células tumorais	Tumor residual extenso, sem ou mínima regressão tumoral evidente	>50% de tumor residual	As células tumorais viáveis ocupam mais de 2/3 da área tumoral (67-99% tumor residual)	Ausência de resposta (extenso tumor residual), ou somente leve necrose e/ou degeneração de células tumorais, fibrose e inflamação
	TRG5			TRG 0	
	Ausência de alterações regressivas			Sem evidência de efeito terapêutico	

TRG, *tumour regression grade*; JGCA, *Japanese Gastric Cancer Association*; AJCC, *American Joint Committee on Cancer*; CAP, *College of American Pathologists*.

Os sistemas de graduação de regressão tumoral de acordo com *Mandard*-TRG, AJCC/CAP-TRG, e o *China*-TRG, são exemplos de TRGs que se referem à relação tumor/fibrose, e utilizam descrições de alterações degenerativas.^{6, 50, 58, 60}

O sistema *Becker*-TRG e o JGCA-TRG utilizam a estimativa da porcentagem de células tumorais viáveis, em relação ao leito tumoral macroscopicamente identificável, como referência para a graduação de regressão.^{59, 61} O leito tumoral é identificado por sinais de regressão tumoral, como fibrose acentuada, necrose, enrugamento da mucosa ou presença de macrófagos. A extensão das células tumorais é estabelecida e semi-quantitativamente relacionada ao leito tumoral como valor percentual.^{37, 61}

Para histologia padrão, a maioria dos patologistas usam somente a coloração de hematoxilina e eosina (HE) para avaliar cortes histológicos. Em algumas regiões, particularmente na Europa, colorações especiais ou IHQ são utilizadas com maior frequência em adição ao HE para avaliar tumores gastrointestinais pós-QT.⁴¹

Outras diferenças regionais incluem o uso quase exclusivo do sistema AJCC/CAP (também conhecido como *Ryan* modificado) na América, enquanto na Europa os sistemas mais comuns são o *Mandard* e *Becker*, e nos países orientais como Japão e Coreia, prevalece o sistema da JGCA.⁴¹

Conforme observado nos ensaios clínicos descritos anteriormente, além da variabilidade nos sistemas TRG utilizados, não há também consenso na determinação do que é considerado um paciente “respondedor” com base no tumor residual após o tratamento. Essas diferenças nas definições prejudicam essencialmente a comparação das taxas de resposta entre os ensaios. Em estudo que utiliza o sistema de regressão da JGCA-TRG, os pacientes com TRG 0/1a (67-100% tumor residual) são considerados como “não-respondedores” patológicos. Enquanto aqueles que apresentaram TRG 1b/2/3 (0-66% tumor residual) foram considerados “respondedores patológicos”. Já pelos critérios de regressão de *Becker*, os pacientes com

graus TRG1a/1b são categorizados como “respondedores” (0-10% tumor residual); enquanto aqueles com grau TRG 2/3 (tumor residual superior a 10%) classificam-se como “não-respondedores”.⁶² Por outro lado, em avaliação realizada utilizando o sistema *Mandard*-TRG, agruparam-se os pacientes com TRG 1/2 como “respondedores”, e o TRG 3/4/5 como “não-respondedores”, uma vez que a sobrevida foi semelhante entre os graus reunidos.²⁶ Seja qual for TRG utilizado, recomenda-se sua inclusão no laudo histopatológico.^{6, 42}

1.4. Resposta Patológica e Sobrevida

Apesar do estabelecimento da QT pré-operatória como opção de tratamento no CG, a identificação de pacientes com risco de recidiva após o tratamento cirúrgico permanece um desafio. Mesmo com o tratamento multimodal, muitos pacientes submetidos à gastrectomia apresentarão recidiva indo a óbito pela doença.¹³ Um estudo multicêntrico recente demonstrou que mais de um terço dos pacientes com CG (36.8%) tratados com pelo menos um ciclo de QT pré-operatória seguido de gastrectomia com intenção curativa ainda apresenta recidiva.⁶³

Atualmente, não há disponível nenhum indicador prognóstico além do estágio ypTNM, proposto com base nos dados do *National Cancer Database* (NCDB) (~700 pacientes), para pacientes que receberam QT pré-operatória.⁶ Conforme o ypTNM, a sobrevida mediana e as taxas de sobrevida global em 5 anos estimada para pacientes com CG submetidos à QT neoadjuvante seguida de gastrectomia é de 76,5% (mediana de 117,8 meses) no ypTNM I; 46,3% (mediana de 46 meses) no ypTNM II; 18,3% (mediana de 19,2 meses) no ypTNM III ; e de 5,7% (mediana de 11,6 meses) no CG ypTNM IV.⁶

Embora haja estudos que apoiem o uso da regressão tumoral como parâmetro preditivo de melhor prognóstico, ainda são necessárias mais evidências para definir o papel da regressão patológica como desfecho relacionado à sobrevida no CG. Outra questão crítica que

dificulta a interpretação do TRG é a grande variedade de protocolos terapêuticos e dos diferentes intervalos de tempo entre a terapia pré-operatória e a cirurgia. Uma vez que a regressão do tumor segue um padrão dependente do tempo, que inclui a ocorrência de reabsorção e cicatrização após os primeiros efeitos citotóxicos (caracterizados por necrose e inflamação aguda), a comparação entre regimes com diferentes configurações de tempo através do TRG pode não ser adequada.⁵⁶

Não está claro também o quanto de regressão histopatológica do tumor é necessária para alcançar melhora substancial na sobrevida. Principalmente porque no CG poucos casos demonstram resposta significativa à QT. A maior parte dos pacientes apresenta ainda pouca ou nenhuma resposta^{26 62} e mais de 60% dos casos apresentam ainda mais de 50% de tumor viável remanescente.⁶¹

Deste modo, a sobrevida em relação ao TRG é geralmente avaliada através do agrupamento dos graus de resposta. Alguns estudos sugeriram que os pacientes com TRG1/2 (pelo sistema *Mandard*-TRG) possuíam melhor sobrevida do que aqueles com TRG3-5,^{63, 64} enquanto outros consideraram que o TRG1-3 vs. TRG4/5 apresenta melhor valor preditivo.^{65, 66} Por outro lado, há também achados mostrando que, apesar dos pacientes com resposta histopatológica (definidos como TRG1a/b pelo sistema *Becker*-TRG) apresentarem maior sobrevida em comparação com os tumores “não-respondedores” histopatológicos (TRG2/3), tais diferenças não são significativas.⁶²

Uma vez que o TRG parece falho como fator independente associado à sobrevida, outros parâmetros têm sido adicionalmente avaliados em pacientes pós-QT. Como destaque, uma análise recente de subgrupo do *MAGIC trial* mostrou que o status linfonodal foi o único preditor independente de sobrevida em pacientes tratados com quimioterapia²⁶ Apesar das limitações observadas no *MAGIC trial*, como questões de representatividade limitada da lesão em alguns casos e a média de LNs baixa, outros autores chegaram a conclusões

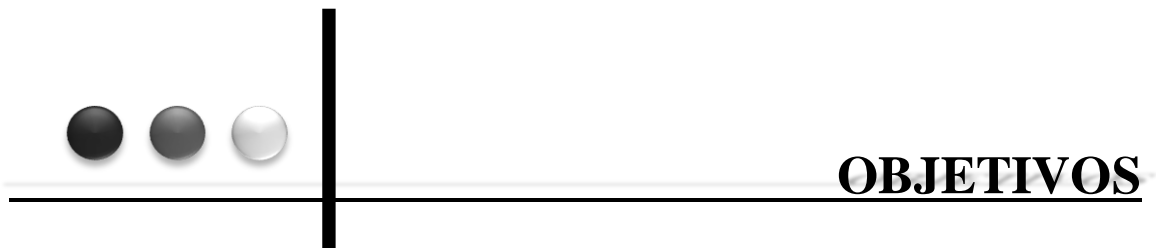
semelhantes. Conforme relatado em estudo multicêntrico, como no CG uma resposta local clinicamente significativa à QT é restrita a pequena minoria de pacientes com TRG1/2 (~14,8%), o benefício na sobrevida nos demais casos que não atingem esse grau de resposta é refletido pelo estágio linfonodal.⁶⁴ Diversos estudos também descreveram o status ypN como fator associado à sobrevida mais importante do que o TRG, ou então que o TRG teria relevância apenas em pacientes ypN+.^{43, 62, 67-69} Tais resultados refletem ainda que a interpretação do TRG juntamente ao TNM, seja para o status ypN ou para o ypT (como por exemplo, tumores ypT3 com pouco tumor residual *vs.* ypT3 com extensa área tumoral), não é bem estabelecida. Autores apontam inclusive que o status ypT não reflete o prognóstico nos tumores esofagogástricos submetidos à QT pré-operatória.⁷⁰

Algumas formas de estabelecer uma melhor relação com o prognóstico, considerando os parâmetros de regressão junto às categorias do estágio TNM, foram também avaliadas. Becker *et al.* (2012)⁷¹, propuseram um escore histopatológico com as categorias ypT, ypN e o TRG no CG tratado com QT para a discriminação precisa de subgrupos de pacientes com prognósticos distintos. No entanto, o escore requer a validação externa e aplicação em coortes prospectivas para determinar sua eficácia.

Outros estudos realizados nesse contexto em tumores não gástricos mostram que outras formas de abordagem na avaliação de pacientes pós-QT podem servir como melhores preditores prognósticos. Schneider *et al.*,⁷² colocam que a avaliação da resposta baseada em dois parâmetros – TRG categorizado em “respondedores” e “não-respondedores” e o status linfonodal em ypN0 e ypN+ – pode levar à uma avaliação mais objetiva da eficácia do tratamento no câncer de esôfago.⁷² Adicionalmente, um estudo conduzido em pacientes com adenocarcinoma e carcinoma espinocelular (CEC) de esôfago mostrou que sinais morfológicos de regressão em LNs metastáticos após QRT, como a presença de fibrose central, são de relevância prognóstica especialmente nos casos com resposta acentuada no

tumor primário.⁷³ De modo similar, a resposta linfonodal em pacientes com CG pode também trazer implicações prognósticas.

Desta maneira, frente à variabilidade de resultados descritos na literatura, torna-se evidente que, embora o TRG do estômago possa ser um marcador válido para a resposta ao tratamento, seu valor preditivo e aplicação clínica no CG permanecem controversos. Apesar da importância do status linfonodal no CG, não há evidências que demonstrem se a presença de alterações regressivas nos LNs pode estar associada ao desfecho do paciente. Assim, o presente estudo foi fundamentado na necessidade de esclarecer a importância destes dois aspectos em pacientes com adenocarcinoma gástrico tratados com QT pré-operatória em nossa instituição.



OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Avaliar a resposta patológica no tumor primário (estômago) e nos linfonodos (LNs) ressecados de pacientes com adenocarcinoma gástrico que receberam quimioterapia pré-operatória, e verificar a associação da regressão tumoral com a sobrevida dos pacientes submetidos à gastrectomia potencialmente curativa.

2.2. Objetivos Específicos

1. Verificar as características clínicas e patológicas associadas à resposta tumoral no tumor primário (estômago) e nos LNs.
2. Verificar se a resposta/regressão tumoral é equivalente no tumor primário e nos LNs.
3. Avaliar a acurácia da taxa de resposta/tumor residual em prever a recidiva ou óbito dos pacientes.



MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Estudo retrospectivo.

3.2. Pacientes e critérios de seleção

Para o presente estudo, avaliaram-se retrospectivamente todos os pacientes com câncer gástrico (CG) submetidos à gastrectomia no período entre 2009 e outubro de 2018 no Instituto Câncer do Estado de São Paulo - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HCFMUSP).

Os casos foram selecionados por satisfazerem os seguintes critérios, conforme abaixo relacionados.

Critérios de Inclusão:

- Diagnóstico de adenocarcinoma gástrico confirmado por exame histológico;
- Cirurgia potencialmente curativa, com linfadenectomia (D1 ou D2);
- Realização de quimioterapia pré-operatória (neoadjuvante ou perioperatória).
- Lâminas histológicas do tumor primário disponíveis para análise.

Critérios de Exclusão:

- Pacientes submetidos à terapia de conversão, ou que realizavam tratamento de segundo tumor primário.
- Tumores recidivados
- Ressecções paliativas
- Cirurgias de emergência.

3.3. Quimioterapia e Tratamento Cirúrgico

Os critérios para indicação de tratamento neoadjuvante ou perioperatório foram restritos a tumores gástricos classificados como localmente avançados (cTxcN+ e cT2-T4cNx), potencialmente ressecável, e sem sinais de doença distante ou peritoneal. O estágio clínico foi definido de acordo com o protocolo da instituição, incluindo exame endoscópico com biópsia, tomografia computadorizada de abdome e pelve, e laparoscopia diagnóstica com lavado peritoneal em casos selecionados. O estágio do tumor foi determinado de acordo com a 8ª edição do TNM.⁶ A QT consistiu em regimes à base de platina e Fluoruracila, conforme o Manual de condutas em Oncologia do ICESP.⁷⁴

Após a QT, os pacientes foram submetidos à gastrectomia total ou subtotal com dissecação linfonodal. A técnica cirúrgica, extensão de ressecção e cadeias linfonodais dissecadas seguiram as recomendações da *Japanese Gastric Cancer Association (JGCA)*⁷⁵ e da Associação Brasileira do Câncer Gástrico,⁹ e definida com base no julgamento do cirurgião responsável pelo caso. Todos os pacientes foram operados por cirurgiões especializados no tratamento do câncer gástrico.

A avaliação dos espécimes cirúrgicos foi realizada conforme os critérios histopatológicos estabelecidos pelo protocolo do *College of American Pathologists (CAP Cancer Protocols and Checklists)*⁵⁰, conforme já realizado de rotina da Instituição pela Anatomia Patológica do ICESP-HCFMUSP.

3.4. Avaliação de seguimento

Avaliaram-se os pacientes no pós-operatório de maneira trimestral no primeiro ano e semestral nos anos seguintes. Realizaram-se exames de seguimento para detecção de recidiva

baseados na presença de sintomas. Considerou-se perda de seguimento quando não houve comparecimento em consultas por mais de 12 meses.

3.5. Avaliação Patológica: macroscopia e inclusão

Todas as amostras cirúrgicas incluídas no estudo foram examinadas de acordo com protocolo padronizado. Os produtos de ressecção são fixados em solução de formalina tamponada a 10% e submetidas ao processamento histológico padrão, e embebidas em parafina. A lesão tumoral inteira e as áreas com suspeita de regressão (áreas ulceradas com fibrose), incluindo a mucosa de aparência normal circundante, foram incluídas para análise. Para lesões macroscopicamente extensas (maiores que 6 cm) com pouca ou baixa resposta aparente, um bloco por centímetro do tumor foi incluído para análise. Os blocos de parafina foram seccionados em cortes com 4-5 mm de espessura, e as lâminas coradas com HE. A Solução de *Carnoy* foi usada em alguns casos para a dissecação de LNs, conforme protocolo adotado na Instituição a partir de 2012, e pelo menos 16 LNs foram requeridos para a análise histopatológica, com pesquisa adicional no caso da obtenção de menos de 16 estruturas.^{76,77} Todos os LNs foram incluídos em sua totalidade (LN inteiro), sendo aqueles com tamanho superior ou igual a 5 mm seccionados em 2 ou mais fatias – sendo do mesmo modo incluído em sua totalidade. As **Figuras 1 e 2** apresentam um resumo das etapas da avaliação macroscópica dos espécimes cirúrgicos, junto à inclusão do material e avaliação microscópica.

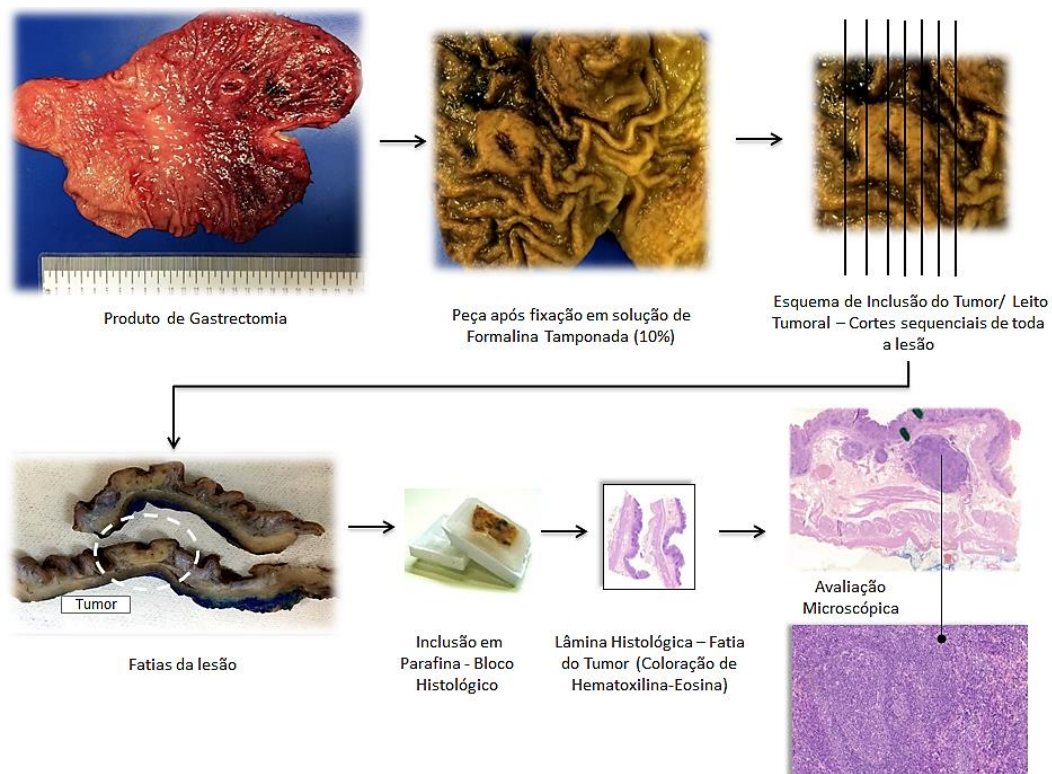


Figura 1. Etapas da avaliação anatomopatológica – Estômago

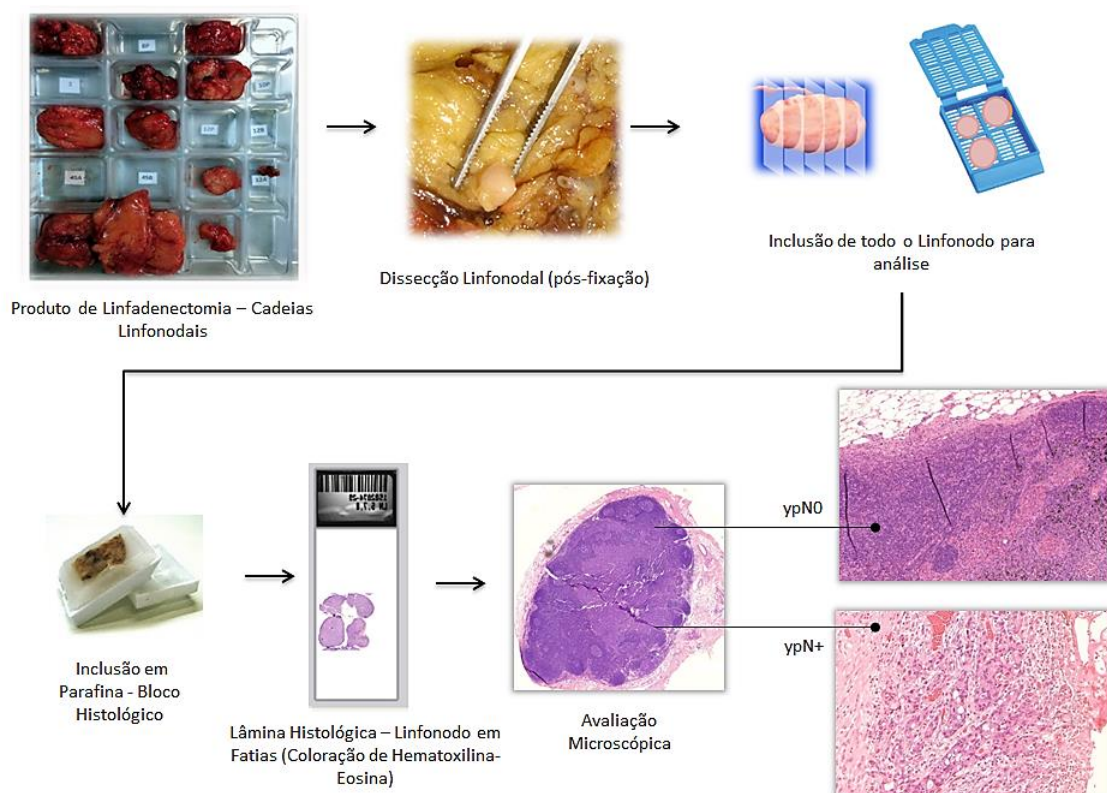


Figura 2. Etapas da avaliação anatomopatológica – Linfonodos

3.6. Avaliação da resposta no tumor primário (estômago).

Revisaram-se as lâminas histológicas provenientes do espécime cirúrgico de cada paciente, e o tumor primário foi avaliado quanto à resposta patológica de acordo com a proporção de células tumorais viáveis residuais (porcentagem de tumor residual) em relação às áreas com fibrose e outras alterações terapêuticas.

Essa relação foi expressa em porcentagem, de modo que 100% de resposta ao tratamento corresponderam à presença de fibrose e outras alterações terapêuticas, sem evidência microscópica de tumor residual. Por outro lado, 0% de resposta foi referido ao tumor totalmente viável, com ausência de fibrose. A presença de células tumorais viáveis foi considerada como resposta incompleta.

Os pacientes foram classificados para o grau de regressão tumoral de acordo com o Sistema de Classificação de Regressão Tumoral Modificado *de Ryan (Tumor Regression Grade score - TRG)*⁷⁸, conforme proposto pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*⁶ e pelo *College of American Pathologists (CAP)*⁵⁰ (**Tabela 3; Figura 3**).

Tabela 3. Sistema de Classificação de Regressão Tumoral Modificado *de Ryan (Tumor Regression Grade score - TRG)*.⁷⁸

Grau de Regressão Tumoral (TRG)	Descrição (<i>Ryan modified system</i>)
0	Ausência de células tumorais viáveis (resposta completa)
1	Células tumorais isoladas ou pequenos grupos de células tumorais (resposta quase completa).
2	Câncer residual com resposta desmoplásica (resposta parcial)
3	Tumor residual extenso, sem ou mínima regressão tumoral evidente (resposta fraca ou nenhuma resposta)

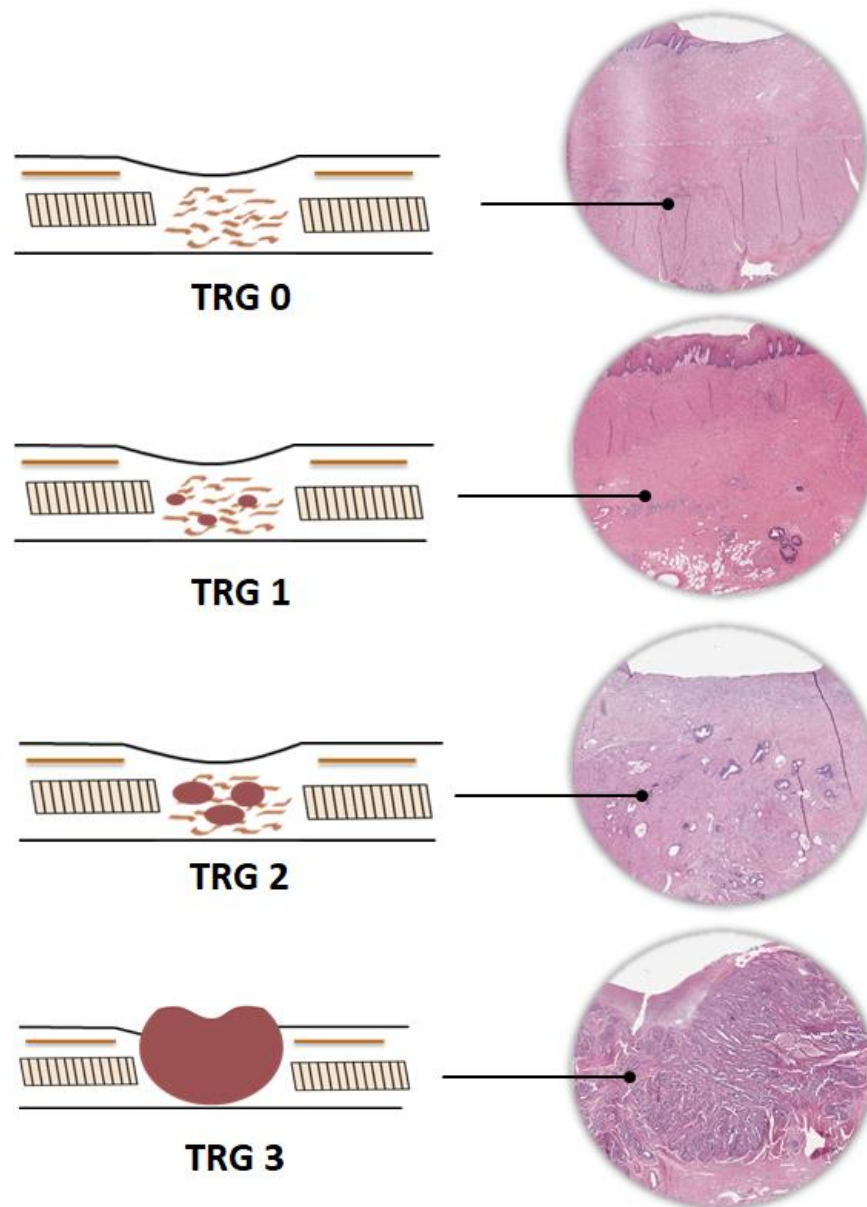


Figura 3. Sistema de Classificação de Regressão Tumoral Modificado de Ryan (*Tumor Regression Grade score - TRG*)

Para análise, similar a estudos prévios,^{65, 66} os pacientes foram divididos nos seguintes grupos de acordo com a ausência ou presença de resposta patológica:

- **Grupo com evidência de Resposta Patológica = “Resposta Patológica Presente”**
RP(+): correspondente ao TRG 0-1-2 (grupo respondedor), composto por pacientes em que foi observada resposta à terapia (total a parcial).

- **Grupo sem Resposta Patológica = “Resposta Patológica Ausente” – RP(-):** correspondente ao TRG 3 (grupo não-respondedor), compreendido por pacientes com extensa área de tumor viável, com pouquíssima ou total ausência de sinais de regressão.

Além da quantidade de células tumorais, avaliaram-se outros achados microscópicos relacionados a alterações regressivas pós-terapêuticas, que foram classificados do seguinte modo:

- Estroma: inflamatório fibrótico / fibroinflamatório
- Inflamação: leve / moderada / grave
- Lagos de mucina: ausente / presente
- Calcificação: ausente / presente
- Células gigantes multinucleadas: ausente / presente
- Necrose: ausente / presente.

A presença de calcificação, necrose e lagos de mucina acelular foram consideradas como sinais de resposta à terapia, e não interpretadas como tumor residual. Definiu-se como resposta patológica completa (cRP) somente quando nenhuma célula tumoral foi identificada nas seções histológicas.

3.7. Avaliação da resposta nos linfonodos

Para avaliação dos LNs pós QT, adaptou-se a mesma metodologia utilizada no estômago para reprodução nos LNs. Cada LN foi examinado com base na porcentagem de tumor/fibrose em resposta à terapia, observada em todas as seções linfonodais (**Figura 4**). Como critério para a interpretação de fibrose associada à regressão tumoral nos LNs,

considerou-se como critério maior a presença de fibrose confluyente intranodal com conexão capsular; e como critérios secundários a presença de capilares neoformados, hemorragia antiga e fibroelastose. Focos de fibrose intranodal que não preencheram tais critérios não foram considerados como regressão tumoral.

A presença de metástase/tumor pós-QT em cada LN foi avaliada quantitativamente e expressa em porcentagem (sendo 0% caracterizado pela ausência de tumor no LN; e 100% presença de tumor no LN, sem presença de fibrose). Na sequência, conforme classificação utilizada em outros tipos de tumor,^{79, 80} os LNs foram categorizados do seguinte modo, considerando a presença ou ausência de tumor (N0/+) e alterações regressivas (r-/r+):

- ypN0 sem sinais de regressão = ypN0 (r-)
- ypN0 com sinais de regressão = ypN0 (r+)
- ypN+ com sinais de regressão = ypN+ (r+)
- ypN+ sem sinais de regressão = ypN+ (r-)

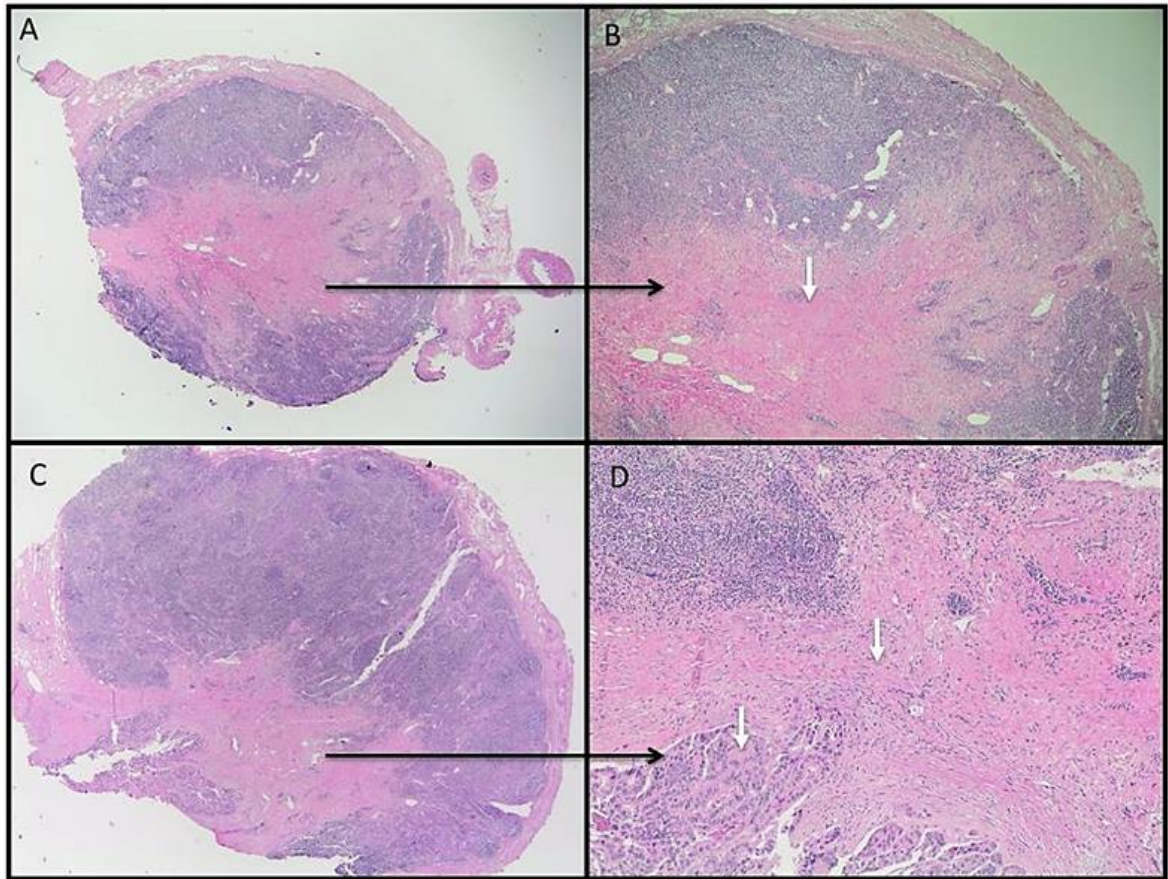


Figura 4. Avaliação da regressão tumoral realizada em cada linfonodo: (A) Corte completo de LN negativo com sinais de regressão, com área de fibrose (seta) apresentada em (B) no maior aumento; (C) Corte completo de LN positivo com sinais de regressão, com área de fibrose (seta à direita) e tumor residual (seta à esquerda) apresentadas em maior aumento em (D).

Para classificação dos grupos em relação à avaliação global dos LNs pós-tratamento, foi determinada a taxa de tumor total observada nos LNs. Os casos apresentados como ypN0 (independentemente de r + ou r-) foram definidos com uma taxa de tumor linfonodal de 0%, uma vez que não apresentam metástase em nenhum dos LNs examinados. Por outro lado, o LN definido com uma taxa de 100% correspondeu aos casos ypN+ nos quais observou-se a presença de tumor nos LNs e ausência de sinais de regressão (sem sinais de fibrose). Os casos com valores intermediários (1% - 99%), por sua vez, corresponderam aqueles com LNs acometidos, entretanto com algum grau de regressão observado nas secções histológicas.

Uma vez que no caso dos LNs, diferente do tumor primário, a avaliação não é realizada em um leito tumoral único, o valor final de tumor e/ou tumor residual de cada caso foi determinado com base na média de tumor observada em todos os LNs avaliados, sendo expressa da seguinte forma: soma da “%” de tumor residual observada em cada LN / número de LNs avaliados. Lembrando que o número total de LNs considerado nessa relação corresponde aqueles que estão acometidos ou com presença de fibrose, e não o total de LNs dissecados (LNs correspondentes ao “leito linfonodal”).

Após determinada a taxa total de tumor observada nos LNs tratados, conforme proposto também em estudos com câncer colorretal,^{81, 82} os pacientes foram classificados utilizando uma adaptação do sistema TRG do tumor primário para aplicação aos LNs (denominada “*lymph node regression grade*” – LRG), definidos neste estudo conforme apresentado na

Tabela 4.

Tabela 4. Sistema de Classificação de Regressão Tumoral adaptado aos linfonodos (*Lymph node Regression Grade Score* - LRG)

Grau de Regressão Linfonodal (LRG)	Descrição - Linfonodo
LRG x	Linfonodo normal, sem tumor e sem fibrose
LRG 0	Ausência de tumor, com 100% de fibrose (resposta completa)
LRG 1	< 20% de células tumorais
LRG 2	20% a 70% de células tumorais
LRG 3	≥ 70% de células tumorais

Para análise, os pacientes foram distribuídos nos seguintes grupos:

- **Grupo menor taxa tumoral linfonodal (Menor-TuLN):** LRG-X a LRG-2, correspondendo aqueles que apresentam regressão tumoral nos LNs, ou nenhuma evidência de células tumorais (ypN0 r+/r- ou ypN+ r+)

- **Grupo maior taxa tumoral linfonodal (Maior-TuLN):** pacientes LRG-3, correspondendo aqueles com pouca ou nenhuma regressão tumoral nos LNs (ypN+r+/r).

3.8. Variáveis Clinicopatológicas

Para compor o estudo, selecionaram-se as seguintes variáveis clinicopatológicas, com os respectivos critérios de avaliação:

1. **Idade:** determinada em anos, da data de nascimento à data do tratamento cirúrgico.
2. **Sexo:** masculino ou feminino.
3. **Índice de massa corpórea (IMC):** avaliado numericamente pelo peso (Kg) e altura (cm), obtidos na consulta pré-operatória por meio da fórmula: $IMC (Kg/m^2) = peso/(altura)^2$.
4. **Razão neutrófilo/linfócito (NLR):** razão entre o número de neutrófilos e linfócitos (mil/mm^3) obtidos em exame laboratorial no pré-operatório. Para análise, classificado em dois grupos a partir do valor de corte para $NLR = 2,50$.⁸³
5. **Hemoglobina e Albumina Sérica:** Valores obtidos em exame laboratorial pré-operatório, fornecida em g/dL.
6. **Presença de comorbidades:** Determinada pelo cirurgião responsável por meio da classificação da *Charlson-Deyo comorbidity index-CCI*.⁸⁴ A presença de neoplasia e a idade não foram consideradas na pontuação.
7. **ASA (American Society of Anesthesiologists):** Classificação de ASA foi realizada pela equipe de anestesiologia e determinada como I - Paciente saudável; II - Doença sistêmica moderada, sem limitação das funções vitais; III - Doença sistêmica severa, com funções vitais comprometidas; IV - Doença sistêmica severa com ameaça à vida.⁸⁵

8. **Realização de terapia adjuvante:** determinada como presente ou ausente, independente do tipo de droga/esquema.
9. **Localização do tumor:** classificado em proximal (cárdia e fundo), médio (corpo), distal (antro e incisura angular) ou total (acometimento difuso), de acordo com localização descrita em laudo anatomopatológico ou em exame endoscópico.
10. **Extensão da ressecção:** classificada como total ou subtotal, conforme extensão da ressecção gástrica, determinada com base na localização do tumor para a obtenção de margens livres.
11. **Extensão da Linfadenectomia:** classificada como D1 ou D2, de acordo com a classificação da JGCA.⁷
12. **Tamanho do tumor:** determinado em centímetros, a partir de descrição macroscópica do espécime cirúrgico, avaliado em exame macroscópico e emitido laudo anatomopatológico.
13. **Tipo histológico de Laurén:** determinado como intestinal, difuso, misto ou indeterminado (não-classificável).
14. **Grau de diferenciação histológica:** classificado como bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado.
15. **Invasão tumoral:** determinada em ypT0 (resposta local completa), ypT1 (incluindo ypT1a e ypT1b), ypT2, ypT3 e ypT4 (incluindo ypT4a e ypT4b), de acordo com a invasão do tumor na parede gástrica.
16. **Número de linfonodos dissecados:** determinado por meio do número total de LNs avaliados ao exame histológico, independente da cadeia do qual foi dissecado.
17. **Presença de metástase linfonodal:** determinada de acordo com número total de LNs acometidos.

18. **Invasão linfática, venosa e perineural:** qualitativamente determinadas como presentes ou ausentes, mediante a avaliação da presença de células tumorais nos espaços vasculares revestidos por endotélio (invasão linfática), nos vasos circundados por camada muscular lisa (invasão venosa), ou acometendo o perineuro ou o feixe neural (invasão perineural)
19. **Estádio TNM:** definido pelo TNM 8ª edição em estágio I, II, III e IV.⁶
20. **Complicação cirúrgica:** Graduada utilizando a classificação de *Clavien-Dindo* (2004).⁸⁶ Complicações maiores foram consideradas *Clavien* III, IV e V.

3.9. Desfechos avaliados

Desfechos primários

- Taxa de resposta à terapia: tumor primário e nos LNs.
- Sobrevida Livre de Doença (SLD).
- Sobrevida Global (SG).

Desfechos secundários

- Taxa de concordância entre resposta no tumor primário e nos LNs.
- Taxa de acurácia da porcentagem de tumor residual na previsão de sobrevida.

3.10. Análise estatística

Os resultados foram apresentados em números absolutos, percentuais, média (com desvio padrão - $DP\pm$) e mediana (com intervalo interquartil - IIQ). Utilizou-se o *Teste t de Student* e o teste ANOVA para a avaliação quantitativa (variáveis numéricas). O teste *Qui-Quadrado* ou Teste Exato de *Fisher* foi utilizado para avaliação das variáveis qualitativas

(variáveis categóricas). Nos testes não paramétricos, utilizou-se o Teste de *Wilcoxon-Mann-Whitney* e o teste de *Kruskal-Wallis*.

A sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida global (SG) foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, e as diferenças na sobrevida avaliadas através do teste de *Log-rank*.

Utilizou-se o método da Curva Característica de Operação do Receptor (Curva ROC - *Receiver Operating Characteristic*) para avaliação da acurácia da porcentagem de tumor residual (no estômago e nos LNs) como parâmetro para prever óbito ou recorrência da doença. A área sob a curva ROC (AUC - *area under the curve*) foi empregada como medida de precisão.

O coeficiente de *Kappa* (k-score) foi usado para avaliar a concordância entre a avaliação da resposta histológica no estômago e nos LNs. A interpretação dos valores foi realizada conforme o proposto por *Landis e Koch*.⁸⁷ Valores *Kappa* acima de 0,8 indicam excelente concordância, entre 0,61 e 0,8 boa reprodutibilidade, entre 0,41 e 0,60 reprodutibilidade moderada, entre 0,21 e 0,4 reprodutibilidade baixa e entre zero e 0,2 reprodutibilidade ruim. Valores negativos indicam discordância. Adicionalmente, avaliou-se a correlação entre a porcentagem de células tumorais no tumor primário e nos LNs correspondentes através do coeficiente de correlação de *Spearman (rho)*.

Para determinar os fatores de risco associados com a sobrevida, calculou-se o risco relativo (“*hazard ratios*”) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) por meio do modelo de riscos proporcionais de *Cox*. As variáveis que atingiram significância na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado para determinar quais variáveis afetaram o prognóstico de forma independente.

A sobrevida livre de doença (SLD) foi definida como o intervalo entre a data da cirurgia e a data da recidiva da doença ou óbito. A sobrevida global (SG) foi definida como o período

entre a data da cirurgia e o óbito do paciente. Os pacientes que não sofreram os eventos (recidiva e/ou óbito) foram censurados na data da última consulta/seguimento.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico SPSS versão 20.0 (SPSS, Chicago, IL. EUA). Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

3.11. Considerações éticas

O presente estudo representa um segmento do projeto aprovado do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP) e executado pelo serviço de cirurgia do Aparelho Digestivo do ICESP-HCFMUSP sob o título: “Avaliação da presença de metástases, micrometástases e células neoplásicas em linfonodos de pacientes com câncer gástrico” (Registro CEP: NP 416/13; Plataforma Brasil - CAAE: 19912713.2.0000.0065).

Os dados clínicos dos pacientes foram coletados por meio de registros em prontuário eletrônico armazenados em banco de dados da Cirurgia do Estômago, conforme projeto de pesquisa intitulada: “Banco de dados de pacientes do serviço de cirurgia oncológica do aparelho digestivo do ICESP-HCFMUSP” (Registro NP 993/2016; Plataforma Brasil - CAAE: 62915516.2.0000.0065).

Como foram realizadas análises em material armazenado como parte do diagnóstico do paciente, constituído por lâminas histológicas armazenadas nos arquivos do Laboratório de Anatomia Patológica do ICESP; todos com diagnóstico estabelecido e sem a necessidade de intervenção ou coleta de dados direta com o paciente, o estudo obteve dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).



RESULTADOS

4. RESULTADOS

No período de referência (01/2009 a 10/2018), um total de 1119 pacientes com CG realizaram algum procedimento cirúrgico no ICESP. Destes, 563 pacientes com diagnóstico histológico de adenocarcinoma foram submetidos à gastrectomia com intuito curativo. Entre os 67 pacientes que receberam QT pré-operatória, 62 casos foram incluídos no presente estudo. Cinco casos foram excluídos por indisponibilidade de lâminas histológicas completas para reavaliação (**Figura 5**).

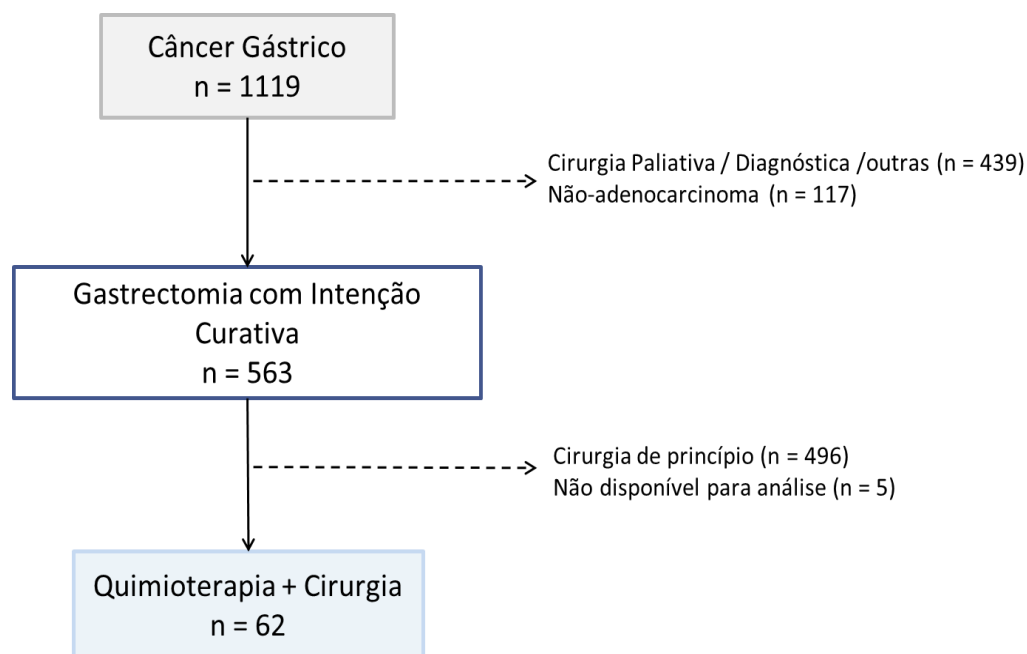


Figura 5. Fluxograma do Estudo.

4.1. Descrição da população de estudo

Incluíram-se no estudo 62 pacientes com CG que receberam quimioterapia no pré-operatório (neoadjuvante ou perioperatória), e foram submetidos à gastrectomia com linfadenectomia com intenção curativa. Os esquemas de QT pré-operatória encontram-se descritos na **Tabela 5**.

Tabela 5. Quimioterapia pré-operatória administrada nos pacientes do estudo.

Esquemas e quimioterápicos	n = 62	%
Cisplatina e Irinotecano	28	45,2
Capecitabina e Cisplatina (XP)	20	32,3
mFLOX/FLOX (Oxaliplatina, Fluoruracila, Ácido Folínico / Leucovorina)	5	8,1
XELOX (Capecitabina, Oxaliplatina)	4	6,5
Folfirinox (Fluoruracila, Leucovorin, Irinotecano e Oxaliplatina)	3	4,8
Carboplatina+Paclitaxel	1	1,6
EOX (Epirrubicina, Oxaliplatina, Capecitabina)	1	1,6

A média de idade foi de 62,6 anos (DP \pm 10,1, variando de 32 a 81 anos) e 74,2% dos pacientes eram do sexo masculino. Realizou-se gastrectomia total em 61,3% dos casos, com predomínio de linfadenectomia D2 (90,3%). As frequências das características clínicas e cirúrgicas da coorte de pacientes avaliados são apresentadas na **Tabela 6**.

Tabela 6. Características clínicas e cirúrgicas dos 62 pacientes com câncer gástrico incluídos no estudo.

Variáveis	n = 62	%
Sexo		
Feminino	16	25,8
Masculino	46	74,2
Idade (anos)		
Média (DP)	62,6 (10,1)	
Min - Max.	32,3 - 81,3	
IMC (Kg/cm²)		
Média (DP)	23,2 (4,2)	
Hemoglobina (g/dL)		
Média (DP)	10,9 (1,7)	
Albumina (g/dL)		
Média (DP)	3,9 (0,4)	
Razão neutrófilo-linfócito (NLR)		
Média (DP)	2,19 (1,97)	
ASA (American Society of Anesthesiologists)		
II	52	83,9
III	10	16,1
Charlson–Deyo Comorbidity Index (CCI)*		
0	49	79,0
≥1	13	21,0
Localização do Tumor		
Distal	24	38,7
Médio	21	33,9
Proximal	17	27,4
Tipo de ressecção		
Subtotal	24	38,7
Total	38	61,3
Linfadenectomia		
D1	6	9,7
D2	56	90,3

DP, desvio padrão; IMC, Índice de Massa Corporal.

Histologicamente, os tumores eram predominantemente do tipo Intestinal de *Laurén* (54,8%), com invasão da camada subserosa (ypT3). O número médio de LNs dissecados foi 40,7, e 62,9% dos pacientes apresentaram metástase linfonodal (ypN+) no exame anatomopatológico. O estágio final foi ypTNM III na maioria dos casos (48,4%) (**Tabela 7**).

Tabela 7. Características patológicas dos 62 pacientes com câncer gástrico incluídos no estudo.

Variáveis	n = 62	%
Tamanho (cm)		
Média (DP)	5,4 (3,3)	
Mediana (IIQ)	4,8 (3,2 - 7,9)	
Configuração Macroscópica		
Tipo I /II	15	24,2
Tipo III	39	62,9
Tipo IV	8	12,9
Tipo Histológico (WHO)		
Adenocarcinoma Tubular	34	54,8
Adenocarcinoma de células pouco coesas (células em Anel de Sinete)	17	27,4
Adenocarcinoma tubular e com células pouco coesas	2	3,2
Adenocarcinoma Mucinoso	3	4,8
Carcinoma com estroma linfoide (Linfoepitelioma-like/medular)	6	9,7
Tipo de Laurén		
Intestinal	34	54,8
Difuso	20	32,3
Misto	2	3,2
Indeterminado	6	9,7
Grau de Diferenciação Histológica		
Bem/moderadamente diferenciado	29	46,8
Pouco diferenciado	33	53,2
Invasão linfática		
Ausente	35	56,5
Presente	27	43,5
Invasão venosa		
Ausente	47	75,8
Presente	15	24,2
Invasão perineural		
Ausente	37	59,7
Presente	25	40,3
ypT status		
ypT0	2	3,2
ypT1	10	16,1
ypT2	9	14,5
ypT3	25	40,3
ypT4	16	25,8

DP, desvio padrão; IIQ, intervalo interquartil.

Tabela 7 (continuação). Características patológicas dos 62 pacientes com câncer gástrico incluídos no estudo.

Variáveis	n = 62	%
ypN status		
ypN0	23	37,1
ypN1	11	17,7
ypN2	17	27,4
ypN3	11	17,7
No Linfonodos dissecados		
Média (DP)	40,7 (19,7)	
Mediana (IIQ)	37,5 (24,7 - 55,3)	
ypN status		
ypN0	23	37,1
ypN+	39	62,9
ypTNM		
0	2	3,2
I	13	21,0
II	17	27,4
III	30	48,4

DP, desvio padrão; IIQ, intervalo interquartil.

Os dados pós-operatórios e de seguimento encontram-se resumidos na **Tabela 8**. Complicações pós-operatórias classificadas como maiores (*Clavien III-IV-V*) ocorreram em 8 (12,9%) pacientes. O tempo mediano de internação hospitalar foi de 11 dias (variando de 4 a 76 dias). A taxa de mortalidade em 30 e 90 dias foi de 3,1% (2 pacientes), sendo a mesma em ambos os períodos.

O tempo mediano de seguimento dos pacientes foi de 45,7 meses (IIQ 20,8 - 66,6; média de 45,8±28,5 meses), e 51,6% dos pacientes receberam QT adjuvante. A taxa de recidiva de toda a população foi de 35,5%.

Tabela 8. Características pós-operatórias e seguimento dos 62 pacientes com câncer gástrico incluídos no estudo.

Variáveis	n = 62	%
Duração de internação (dias)		
Média (DP)	14,5 (12,1)	
Mediana (IIQ)	11 (8 - 15,3)	
Min - Max	4,0 - 76	
Complicações pós-operatória (CPO)		
Sem CPO	40	64,5
Menores (Clavien I/II)	14	22,6
Maiores (Clavien III - V)	8	12,9
Quimioterapia adjuvante		
Não	30	48,4
Sim	32	51,6
Recidiva		
Não	40	64,5
Sim	22	35,5
Óbito		
Não	37	59,7
Sim	25	40,3

DP, desvio padrão; IIQ, intervalo interquartil.

4.2. Resposta no Sítio Primário: Avaliação do Tumor Residual no Estômago

A média de tumor residual no tumor primário (estômago) foi de 63,9% (DP \pm 31,9), com mediana de 80% (**Figura 6**). A taxa de resposta patológica completa foi de 3,2% (2 pacientes ypT0 yN0). As demais características histológicas em relação à resposta e sinais de regressão são demonstradas na **Figura 7** e descritas na **Tabela 9**.

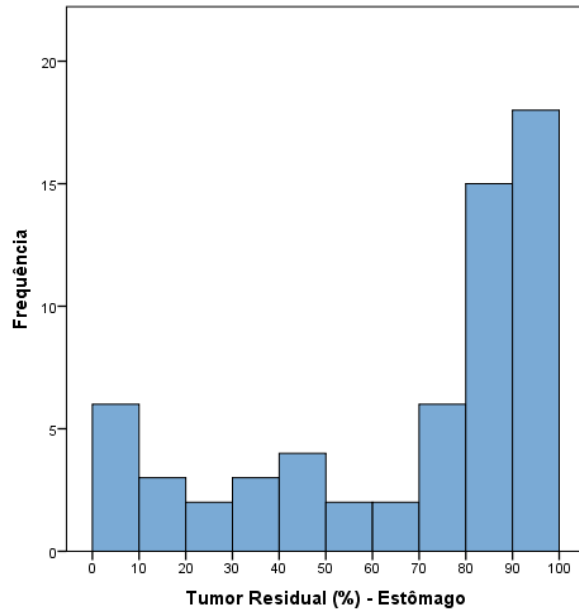


Figura 6. Histograma da distribuição da frequência de tumor residual no estômago (n=62).

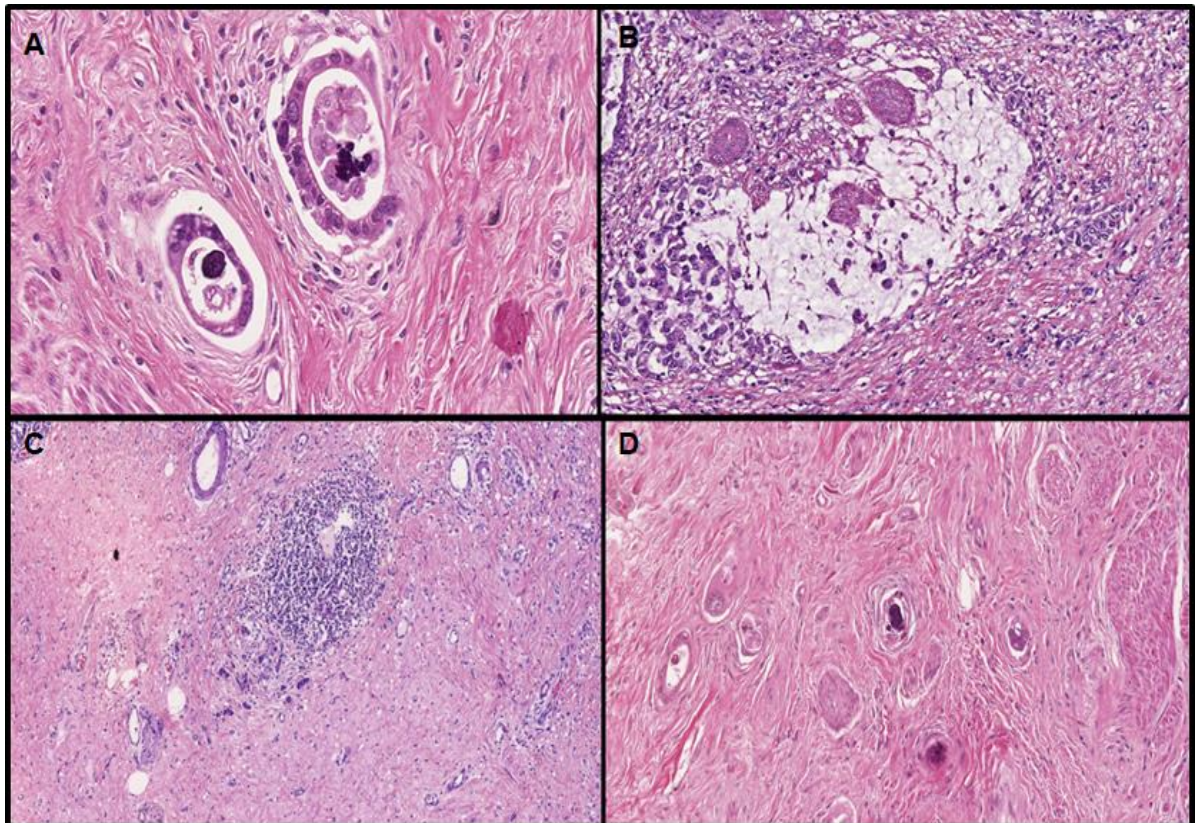


Figura 7. Achados histológicos de adenocarcinoma gástrico submetido a quimioterapia: (a) Leito tumoral exibindo extensa área de fibrose, substituindo regiões onde previamente havia tumor; (b) áreas de mucina no leito tumoral, (c) presença de inflamação; e (d) calcificações junto a áreas de fibrose (HE - 10x).

Tabela 9. Características histológicas relacionadas à resposta a terapia dos 62 pacientes com câncer gástrico incluídos no estudo.

Variáveis	n = 62	%
Tumor Residual – Estômago (%)		
Média (DP)	63,9 (31,9)	
Mediana (IIQ)	80 (40 - 90)	
Fibrose – Estômago (%)		
Média (DP)	28,8 (31,5)	
Mediana	15 (5 - 41,3)	
Mucina		
Ausente	46	74,2
Presente	16	25,8
Grau de Regressão Tumoral (TRG - Estômago)		
TRG 0	2	3,2
TRG 1	9	14,5
TRG 2	17	27,4
TRG 3	34	54,8
Estroma		
Inflamatório/fibroinflamatório	39	62,9
Fibrótico	23	37,1
Calcificação		
Ausente	54	87,1
Presente	8	12,9
Inflamação		
Ausente/leve	24	38,7
Moderada/intensa	38	61,3
Célula Gigante Multinucleada		
Ausente	57	91,9
Presente	5	8,1
Necrose		
Ausente	49	79,0
Presente	13	21,0

DP, desvio padrão; IIQ, intervalo interquartil.

A mediana de tumor residual de acordo com a profundidade de invasão tumoral (ypT) foi de: 30% (média: 44,6%) no ypT1; 70% (média: 62,8%) no ypT2; 80% (média: 70,2%) no ypT3; e 80% (média: 74,7%) em tumores ypT4 (p=0,470); enquanto que de acordo com o

status linfonodal (ypN), a mediana de tumor residual foi de 75% (média: 57,4%) no ypN0; e de 80% (média: 67,7%) no ypN+ (p=0,904).

Já de acordo com o estágio patológico final (ypTNM), a mediana de tumor residual foi de 40% (média: 45,1%) no ypTNM 0-I; 80% (média: 65,6%) no ypTNM II; e de 80% (média: 72,3%) nos casos ypTNM III (p=0,611).

Conforme a resposta patológica, 28 (45,2%) pacientes foram classificados como Grupo RP(+), e 34 (54,8%) como RP(-).

As características clínicas e cirúrgicas em relação aos grupos são apresentadas na **Tabela 10**. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao sexo, idade, classificação de ASA, parâmetros laboratoriais e presença de comorbidades.

Tabela 10. Características clínicas e cirúrgicas - Grupos com Resposta Patológica (RP+) e sem Resposta Patológica (RP-).

Variáveis	RP(+) n = 28 (%)	RP(-) n = 34 (%)	p
Sexo			0,106
Feminino	10 (35,7)	6 (17,6)	
Masculino	18 (64,3)	28 (82,4)	
Idade (anos)			0,496
Média (DP)	61,7 (11,1)	63,4 (9,3)	
IMC (Kg/cm²)			0,492
Média (DP)	22,8 (5)	23,6 (3,5)	
Hemoglobina (g/dL)			0,564
Média (DP)	10,7 (1,7)	11 (1,7)	
Albumina (g/dL)			0,946
Média (DP)	3,9 (0,3)	3,9 (0,5)	
Razão neutrófilo-linfócito (NLR)			0,912
Média (DP)	2,16 (2,62)	2,21 (1,24)	
ASA (American Society of Anesthesiologists)			0,744
II	23 (82,1)	29 (85,3)	
III	5 (17,9)	5 (14,7)	

DP, desvio padrão; IMC, Índice de Massa Corporal.

Tabela 10 (continuação). Características clínicas e cirúrgicas - Grupos com Resposta Patológica (RP+) e sem Resposta Patológica (RP-).

Variáveis	RP(+) n = 28 (%)	RP(-) n = 34 (%)	p
Comorbidades (CCI)			0,984
CCI 0	22 (78,6)	16 (78,8)	
CCI ≥1	6 (21,4)	7 (21,2)	
Localização do tumor			0,084
Distal	14 (50)	10 (29,4)	
Medial	10 (35,7)	11 (32,4)	
Proximal	4 (14,3)	13 (38,2)	
Tipo de ressecção			0,257
Subtotal	13 (46,4)	11 (32,4)	
Total	15 (53,6)	23 (67,6)	
Extensão da Linfadenectomia			1,000
D1	3 (10,7)	3 (8,8)	
D2	25 (89,3)	31 (91,2)	

CCI, *Charlson–Deyo Comorbidity Index*.

Em relação às características patológicas (**Tabela 11**), o grupo RP(+) apresentou maior frequência de tumores do tipo difuso comparado ao grupo RP(-) ($p=0,007$). Embora o estágio ypT menos avançado tenha sido observado no grupo RP(+), não houve diferença significativa entre os grupos com relação ao status ypT, ypN e ypTNM ($p= 0,059$, $p=0,296$ e $p=0,151$, respectivamente). Metástase linfonodal ocorreu em 57,1% dos pacientes no grupo RP(+) e em 67,6% do grupo RP(-) ($p=0,394$). A relação da RP com o status ypT e ypN é também apresentada graficamente na **Figura 8** pelo diagrama de *Venn*.

Tabela 11. Características anatomopatológicas - Grupos com Resposta Patológica (RP+) e sem Resposta Patológica (RP-)

Variáveis	RP(+) n = 28 (%)	RP(-) n = 34 (%)	p
Tamanho do tumor (cm)			0,355
Média (DP)	5,0 (3,1)	5,8 (3,5)	
Tipo Histológico de Lauren			0,007
Intestinal	13 (46,4)	27 (79,4)	
Difuso / misto	15 (53,6)	7 (20,6)	
Grau de Diferenciação Histológica			0,284
Bem/moderadamente diferenciado	11 (39,3)	18 (52,9)	
Pouco diferenciado	17 (60,7)	16 (47,1)	

DP, desvio padrão.

Tabela 11 (continuação). Características anatomopatológicas - Grupos com Resposta Patológica (RP+) e sem Resposta Patológica (RP-).

Variáveis	RP(+) n = 28 (%)	RP(-) n = 34 (%)	p
Invasão linfática			0,921
Ausente	16 (57,1)	19 (55,9)	
Presente	12 (42,9)	15 (44,1)	
Invasão venosa			0,290
Ausente	23 (82,1)	24 (70,6)	
Presente	5 (17,9)	10 (29,4)	
Invasão perineural			0,880
Ausente	17 (60,7)	20 (58,8)	
Presente	11 (39,3)	14 (41,2)	
ypT status			0,328
ypT0	2 (7,1)	0 (0)	
ypT1	6 (21,4)	4 (11,8)	
ypT2	5 (17,9)	4 (11,8)	
ypT3	9 (32,1)	16 (47,1)	
ypT4	6 (21,4)	10 (29,4)	
ypT status			0,058
ypT0/T1/T2	13 (46,4)	8 (23,5)	
ypT3/T4	15 (53,6)	26 (76,5)	
No Linfonodos dissecados			0,383
Média (DP)	43,1 (19,5)	38,7 (20)	
ypN			0,296
ypN0	12 (42,9)	11 (32,4)	
ypN1	7 (25)	4 (11,8)	
ypN2	5 (17,9)	12 (35,3)	
ypN3	4 (14,3)	7 (20,6)	
ypN status			0,394
ypN0	12 (42,9)	11 (32,4)	
ypN+	16 (57,1)	23 (67,6)	
pTNM			0,203
0	2 (7,1)	0 (0)	
I	8 (28,6)	5 (14,7)	
II	7 (25)	10 (29,4)	
III	11 (39,3)	19 (55,9)	
pTNM			0,193
0/I/II	17 (60,7)	15 (44,1)	
III	11 (39,3)	19 (55,9)	

DP, desvio padrão.

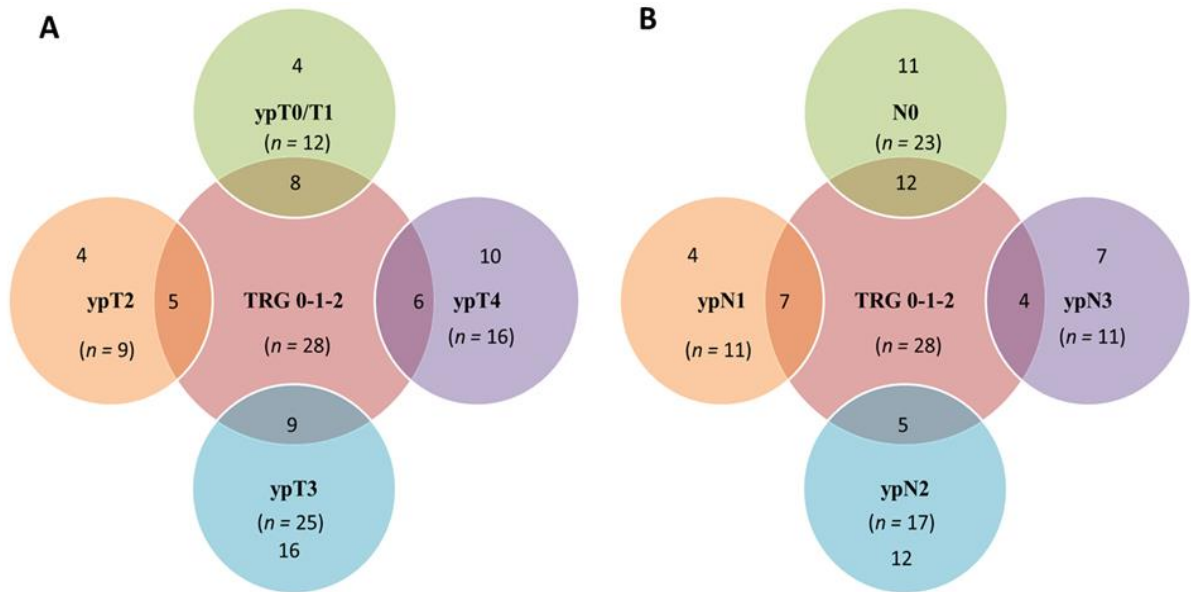


Figura 8. Diagrama de Venn apresentando (A) a relação entre os grupos de resposta patológica RP+ (TRG0-2) com o status ypT e; (B) com o status ypN.

Para as demais características histológicas avaliadas relacionadas à resposta a terapia (**Tabela 12**), a presença de mucina foi mais frequente no grupo com RP(+) ($p=0,005$), com percentual médio de mucina no leito tumoral de 12,7% e 0,6 % nos grupos RP(+) e RP(-), respectivamente. A presença de necrose, por sua vez, foi mais frequente no grupo RP(-) ($p=0,015$). Observou-se a presença de célula gigante multinucleada apenas no grupo RP(+) ($p= 0,015$).

Tabela 12. Características histológicas relacionadas à resposta - Grupos com Resposta Patológica (RP+) e sem Resposta Patológica (RP-)

Variáveis	RP(+) n = 28 (%)	RP(-) n = 34 (%)	p
Tumor residual (%)			–
Média (DP)	35,1 (26,1)	87,6 (5,9)	
Fibrose (%)			–
Média (DP)	51 (35,7)	10,5 (5,6)	
Estroma			0,838
Inflamatório/fibroinflamatório	18 (64,3)	21 (61,8)	
Fibrótico	10 (35,7)	12 (38,2)	
Inflamação			0,543
Ausente/leve	12 (42,9)	12 (35,3)	
Moderada/intensa	16 (57,1)	22 (64,7)	
Mucina			0,005
Ausente	16 (57,1)	30 (88,2)	
Presente	12 (42,9)	4 (11,8)	
Necrose			0,015
Ausente	26 (92,9)	23 (67,6)	
Presente	2 (7,1)	11 (32,4)	
Calcificação			0,450
Ausente	23 (82,1)	231 (91,2)	
Presente	5 (17,9)	3 (8,8)	
Célula Gigante Multinucleada			0,015
Ausente	23 (82,1)	34 (100)	
Presente	5 (17,9)	0 (0)	

DP, desvio padrão.

Em relação às características pós-operatórias, não houve diferenças entre os grupos na ocorrência de complicações pós-operatórias maiores (10,7% e 17,7% nos grupos RP+ e RP-, respectivamente; $p=0,710$). O tempo mediano de internação foi de 11 dias no grupo RP(+) e de 12 dias no grupo RP(-) ($p=0,166$). Receberam QT adjuvante 53,6% e 50% dos pacientes nos grupos RP(+) e RP(-), respectivamente ($p=0,779$).

4.3. Avaliação do Tumor Residual nos Linfonodos

Dos 62 casos incluídos no estudo, 4 foram excluídos desta análise devido à indisponibilidade de todas as lâminas de HE dos LNs (2 casos ypT3ypN1, 1 caso ypT3ypN2 e 1 caso ypT3ypN3a). Deste modo, avaliaram-se 58 casos com relação aos LNs pós-QT.

Entre os 58 pacientes examinados, 21 tinham algum LN negativo com sinais de regressão entre os examinados, e 16 pacientes algum LN acometido com sinais de regressão. Considerando o status ypN final, oito (13,8%) classificaram-se como casos ypN0 com sinais de regressão (ypN0r+), e 19 (32,8%) como casos como ypN+ com sinais de regressão (pyN+r+).

No total, entre os 2.403 LNs examinados, 208 LNs apresentavam metástase (39 pacientes ypN+), e as demais 2.195 estruturas foram negativas para células tumorais. Observou-se a presença de sinais de resposta/regressão tumoral tanto em LNs negativos quanto em LNs positivos: 94 LNs negativos apresentaram sinais de regressão (variando de 1 a 12 por paciente), e 43 LNs positivos apresentaram sinais de regressão (variando de 1 a 10 LNs por paciente). Os achados microscópicos dos LNs são demonstrados na **Figura 9**.

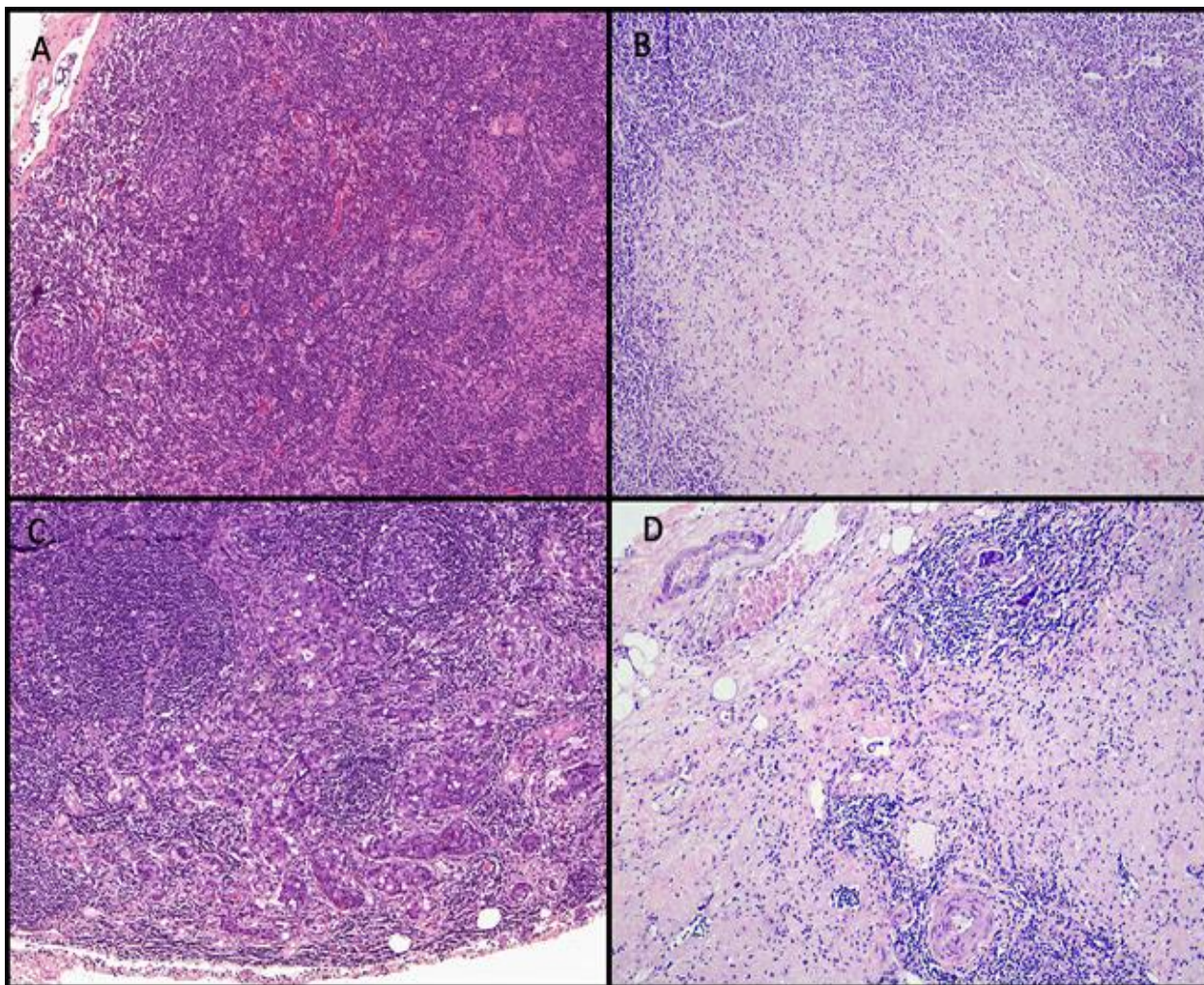


Figura 9. Achados microscópicos nos linfonodos de pacientes submetidos à quimioterapia: (A) LN negativo, sem sinais de regressão (ypN0r-); (B) LN negativo com sinais de regressão, exibindo extensa área de fibrose em área prévia de metástase (ypN0r+); (C) LN acometido sem sinais de regressão (ypN+r-); e (D) LN positivo com sinais de regressão (ypN+r+) – (HE - 10x).

Na **Tabela 13** é apresentado o número de pacientes de acordo com a quantidade de LNs com sinais de regressão, assim como o estágio ypN em relação a resposta linfonodal. A taxa média global de tumor residual nos LNs nos casos avaliados foi de 44,3%, com mediana de 24,6%.

Tabela 13. Características histológicas dos 58 pacientes com linfonodos avaliados pós-QT.

Variáveis	n = 58	%
Tumor Residual Linfonodal (%)		
Média (DP)	44,3 (45,6)	
Mediana	24,6	
Linfonodos ypN+ (r+)		
Ausente	42	72,4
Presente	16	27,6
No de LNs positivos r+ por paciente		
0 LNs	42	72,4
1 LN	8	13,8
2 LNs	3	5,2
4 LNs	2	3,4
5 LNs	1	1,7
6 LNs	1	1,7
10 LNs	1	1,7
Linfonodos ypN0 (r+)		
Ausente	37	63,8
Presente	21	36,2
No LNs negativos com r+ por paciente		
0 LNs	37	63,8
1 LN	6	10,3
2 LNs	4	6,9
3 LNs	1	1,7
4 LNs	1	1,7
5 LNs	2	3,4
6 LNs	1	1,7
7 LNs	1	1,7
8 LNs	1	1,7
9 LNs	2	3,4
12 LNs	2	3,4
Status Linfonodal - ypN r-/r+		
ypN0 r-	15	25,9
ypN0 r+	8	13,8
ypN+ r+	19	32,8
ypN+ r-	16	27,6
Grau de Regressão Linfonodal (LRG)		
LRG- X	15	25,9
LRG- 0	8	13,8
LRG- 1	6	10,3
LRG- 2	6	10,3
LRG- 3	23	39,7

DP, desvio padrão; LN, linfonodo; r+, com sinais de regressão; r-, sem sinais de regressão.

De acordo com a quantidade de tumor nos LNs pós-QT atribuída para cada caso, os 58 pacientes foram divididos nos grupos Menor-TuLN, com 60,3% dos casos; e grupo Maior-TuLN, com 39,7% dos casos. As características clínicas e cirúrgicas dos pacientes de acordo com ambos os grupos encontram-se descritas na **Tabela 14**.

Tabela 14. Características clínicas e cirúrgicas — Grupos com menor (Menor-TuLN) e maior taxa tumoral (Maior-TuLN) nos linfonodos pós-QT.

Variáveis	Menor-TuLN n= 35 (%)	Maior-TuLN n=23 (%)	p
Sexo			0,975
Feminino	9 (25,7)	6 (26,1)	
Masculino	26 (74,3)	17 (73,9)	
Idade (anos)			0,899
Média (DP)	62,6 (9,9)	62,3 (11,2)	
IMC (Kg/cm²)			0,443
Média (DP)	23,5 (4,2)	22,6 (4,1)	
Hemoglobina (g/dL)			0,254
Média (DP)	11,1 (1,8)	10,6 (1,3)	
Albumina (g/dL)			0,606
Média (DP)	3,9 (0,5)	4,0 (0,3)	
Razão neutrófilo-linfócito (NLR)			0,203
Média (DP)	1,93 (1,78)	2,62 (2,27)	
ASA (American Society of Anesthesiologists)			0,072
II	32 (91,4)	17 (73,9)	
III	3 (8,6)	6 (26,1)	
Comorbidades (CCI)			0,746
CCI 0	27 (77,1)	19 (82,6)	
CCI ≥1	8 (22,9)	4 (17,4)	
Localização do tumor			0,133
Distal	11 (31,4)	10 (43,5)	
Medial	11 (31,4)	10 (43,5)	
Proximal	13 (37,1)	3 (13)	
Tipo de ressecção			0,208
Subtotal	11 (31,4)	11 (47,8)	
Total	24 (68,6)	12 (52,2)	
Extensão da Linfadenectomia			0,202
D1	2 (5,7)	4 (17,4)	
D2	33 (94,3)	19 (82,6)	

DP, desvio padrão; IIQ, intervalo interquartil; IMC, Índice de Massa Corporal; CCI, *Charlson–Deyo Comorbidity Index*.

Não houve diferença entre os grupos para as variáveis clínicas avaliadas. Do mesmo modo, a extensão da ressecção e linfadenectomia foi semelhante entre ambos os grupos.

Em relação às características patológicas (**Tabela 15**), tumores de menor diâmetro ($p=0,042$), ausência de invasão linfática ($p=0,001$), ausência de invasão venosa ($p<0,001$), ausência de invasão perineural ($p=0,007$), estágio ypT menos avançado ($p=0,001$) e estágio patológico final ypTNM menos avançado ($p<0,001$), associaram-se ao grupo Menor-TuLN. Entre os pacientes no grupo Menor-TuLN, 34,3% apresentavam metástase linfonodal (ypN+).

Tabela 15. Características — Grupos com menor (Menor-TuLN) e maior taxa tumoral (Maior-TuLN) nos linfonodos pós-QT.

Variáveis	Menor-TuLN n= 35 (%)	Maior-TuLN n=23 (%)	<i>p</i>
Tamanho do tumor (cm)			0,042
Média (DP)	4,6 (3,3)	6,5 (3,1)	
Tipo Histológico de Lauren			0,855
Intestinal	22 (62,9)	15 (65,2)	
Difuso / misto	13 (37,1)	8 (34,8)	
Grau de Diferenciação Histológica			0,479
Bem/moderadamente diferenciado	17 (48,6)	9 (39,1)	
Pouco diferenciado	18 (51,4)	14 (60,9)	
Invasão linfática			0,001
Ausente	25 (71,4)	6 (26,1)	
Presente	10 (28,6)	17 (73,9)	
Invasão venosa			<0,001
Ausente	32 (91,4)	11 (47,8)	
Presente	3 (8,6)	12 (52,2)	
Invasão perineural			0,007
Ausente	26 (74,3)	9 (39,1)	
Presente	9 (25,7)	14 (60,9)	
Infiltrado inflamatório peritumoral			0,350
Ausente/leve	11 (31,4)	10 (43,5)	
Moderado/intenso	24 (68,6)	13 (56,5)	

DP, desvio padrão.

Tabela 15 (continuação). Características patológicas — Grupos com menor (Menor-TuLN) e maior taxa tumoral (Maior-TuLN) nos linfonodos pós-QT.

Variáveis	Menor-TuLN n= 35 (%)	Maior-TuLN n=23 (%)	p
ypT status			0,001
ypT0	2 (5,7)	0 (0)	
ypT1	10 (28,6)	0 (0)	
ypT2	7 (20)	2 (8,7)	
ypT3	12 (34,3)	9 (39,1)	
ypT4	4 (11,4)	12 (52,2)	
ypT status			0,001
ypT0/T1/T2	19 (54,3)	2 (8,7)	
ypT3/T4	16 (45,7)	21 (91,3)	
No Linfonodos dissecados			0,095
Média (DP)	44,7 (22,1)	36,4 (15,1)	
ypN			na
ypN0	23 (65,7)	0 (0)	
ypN1	5 (14,3)	4 (17,4)	
ypN2	3 (8,6)	13 (56,5)	
ypN3	4 (11,4)	6 (26,1)	
ypN			na
ypN0	23 (65,7)	0 (0)	
ypN+	12 (34,3)	23 (100)	
pTNM			<0,001
0	2 (5,7)	0 (0)	
I	13 (37,1)	0 (0)	
II	13 (37,1)	2 (8,7)	
III	7 (20)	21 (91,3)	
pTNM			<0,001
0/I/II	28 (80)	2 (8,7)	
III	7 (20)	21 (91,3)	

DP, desvio padrão.

Na **Tabela 16** são descritas as características histológicas detalhadas em relação aos grupos. No grupo Menor-TuLN, nota-se que 22,9% e 34,3% pacientes ypN0 e ypN+, respectivamente, apresentavam sinais de regressão nos LNs.

No período pós-operatório, não houve diferença entre os grupos em relação à ocorrência de complicações (14,3% no grupo Menor-TuLN e 13% no grupo Maior-TuLN, p=1,0). O

tempo mediano de internação foi de 11 dias em ambos os grupos. Receberam QT adjuvante 45,7% e 56,5% pacientes nos grupos Menor-TuLN e Maior-TuLN, respectivamente (p=0,421).

Tabela 16. Características histopatológicas — Grupos com menor (Menor-TuLN) e maior taxa tumoral (Maior-TuLN) nos linfonodos pós-QT.

Variáveis	Menor-TuLN n= 35 (%)	Maior-TuLN n=23 (%)	p
No LNs ypN+(r+)			0,419
Nenhum	24 (68,6)	18 (78,3)	
Mais de 1 LN	11 (31,4)	5 (21,7)	
No LNs ypN+(r+)			0,874
0 LNs	24 (68,6)	18 (78,3)	
1 LN	5 (14,3)	3 (13)	
2 LNs	2 (5,7)	1 (4,3)	
4 LNs	2 (5,7)	0 (0)	
5 LNs	0 (0)	1 (4,3)	
6 LNs	1 (2,9)	0 (0)	
10 LNs	1 (2,9)	0 (0)	
No LNs ypN0 (r+)			0,003
Nenhum	17 (48,6)	20 (87)	
Mais de 1 LN	18 (51,4)	3 (13)	
No LNs ypN0 (r+)			0,497
0 LNs	17 (48,6)	20 (87)	
1 LN	4 (11,4)	2 (8,7)	
2 LNs	3 (8,6)	1 (4,3)	
3 LNs	1 (2,9)	0 (0)	
4 LNs	1 (2,9)	0 (0)	
5 LNs	2 (5,7)	0 (0)	
6 LNs	1 (2,9)	0 (0)	
7 LNs	1 (2,9)	0 (0)	
8 LNs	1 (2,9)	0 (0)	
9 LNs	2 (5,7)	0 (0)	
12 LNs	2 (5,7)	0 (0)	
Status Linfonodal – ypN r-/r+			–
ypN0 (r-)	15 (42,9)	0 (0)	
ypN0 (r+)	8 (22,9)	0 (0)	
ypN+ (r+)	12 (34,3)	7 (30,4)	
ypN+ (r-)	0 (0)	16 (69,6)	

LN, linfonodo; r+, com sinais de regressão; r-, sem sinais de regressão.

4.4. Resposta Patológica no Tumor Primário: Relação com Resposta Linfonodal

Conforme apresentado na **Tabela 17**, não houve diferenças significativas entre os grupos com RP(+) e RP(-) e a presença de tumor residual nos LNs (Menor-TuLN e Maior-TuLN), LRG e status linfonodal ypN incorporado à regressão (ypN0/+ r+/-).

Tabela 17. Características histopatológicas e status linfonodal - Grupos RP(+) e RP(-).

Variáveis	RP(+) n = 28 (%)	RP(-) n = 34 (%)	p
Grupo TuLN			0,358
Menor-TuLN	18 (66,7)	17 (54,8)	
Maior-TuLN	9 (33,3)	14 (45,2)	
No LNs ypN+(r+)			0,745
Nenhum	19 (70,4)	23 (74,2)	
Mais de 1 LNs	8 (29,6)	8 (25,8)	
No LNs ypN+(r-)			—
0 LNs	19 (70,4)	23 (74,2)	
1 LN	5 (18,5)	3 (9,7)	
2 LNs	1 (3,7)	2 (6,5)	
4 LNs	1 (3,7)	1 (3,2)	
5 LNs	0 (0)	1 (3,2)	
6 LNs	0 (0)	1 (3,2)	
10 LNs	1 (3,7)	0 (0)	
No LNs ypN0 (r+)			0,077
Nenhum	14 (51,9)	23 (74,2)	
Mais de 1 LNs	13 (48,1)	8 (25,8)	
No LNs ypN0 (r-)			—
0 LNs	14 (51,9)	23 (74,2)	
1 LN	4 (14,8)	2 (6,5)	
2 LNs	2 (7,4)	2 (6,5)	
3 LNs	0 (0)	1 (3,2)	
4 LNs	1 (3,7)	0 (0)	
5 LNs	0 (0)	2 (6,5)	
6 LNs	1 (3,7)	0 (0)	
7 LNs	1 (3,7)	0 (0)	
8 LNs	1 (3,7)	0 (0)	
9 LNs	2 (7,4)	0 (0)	
12 LNs	1 (3,7)	1 (3,2)	

DP, desvio padrão; IIQ, intervalo interquartil; LN, linfonodo; r+, com sinais de regressão; r-, sem sinais de regressão.

Tabela 17 (continuação). Características histopatológicas e status linfonodal - Grupos RP(+) e RP(-).

Variáveis	RP(+) n = 28 (%)	RP(-) n = 34 (%)	p
Status Linfonodal - ypN (r-/r+)			0,406
ypN0 (r-)	6 (22,2)	9 (29)	
ypN0 (r+)	6 (22,2)	2 (6,5)	
ypN+ (r+)	8(29,6)	11 (35,5)	
ypN+ (r-)	7 (25,9)	9 (29)	
Grau de Regressão Linfonodal (LRG)			0,510
LRG- X	6 (22,2)	9 (29)	
LRG- 0	6 (22,2)	2 (6,5)	
LRG- 1	3 (11,1)	3 (9,7)	
LRG- 2	3 (11,1)	3 (9,7)	
LRG- 3	9 (33,3)	14 (45,2)	

DP, desvio padrão; IIQ, intervalo interquartil; LN, linfonodo; r+, regressão; r-, sem sinais de regressão.

A avaliação do grau de concordância entre a resposta patológica no estômago e nos LNs (RP vs. TuLN) foi determinada através do coeficiente *Kappa*. A análise de confiabilidade revelou um *Kappa* de 0,12 (IC95% 0,42 – 0,44; p=0,429), indicando uma baixa concordância para a resposta à terapia entre os dois sítios. Do mesmo modo, na análise através do teste de *Spearman*, não se observou correlação significativa entre a quantidade de tumor residual no estômago e nos LNs ($\rho=0,155$; p=0,245) (**Figura 10**).

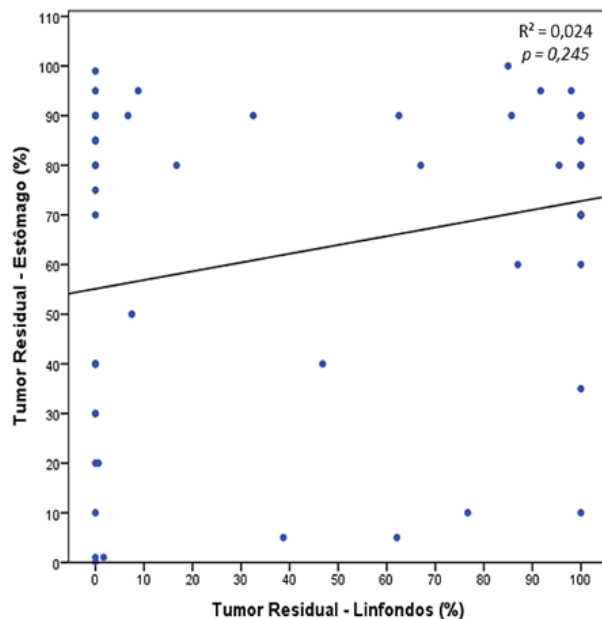


Figura 10. Correlação entre o percentual de tumor residual no estômago e nos linfonodos de 58 pacientes pós-QT.

4.5. Análise de Sobrevida

O tempo de seguimento mediano dos pacientes incluídos no estudo foi de 45,7 meses (IIQ 20,8 – 66,6 meses). No período avaliado, 22 pacientes apresentaram recidiva da doença e 25 foram a óbito. A SLD e SG estimada para toda a população foi de 49,2% e 56,5%, respectivamente.

De acordo com os grupos de resposta local, a taxa de recidiva foi de 28,6% no grupo RP(+) e de 41,2% no grupo RP(-) ($p=0,302$); enquanto a taxa de óbito foi de 28,6% e 50% nos grupo RP(+) e RP(-), respectivamente ($p=0,087$). Enquanto nos grupos determinados pela taxa de tumor nos LNs, a taxa de recidiva (14,3% vs. 60,9%, $p<0,001$) e óbito (22,9% vs. 60,9%, $p=0,004$) foram superiores no grupo Maior-TuLN.

A curva de sobrevida conforme a resposta no tumor primário é apresentada na **Figura 11**. Não houve diferença na SLD e SG entre os grupos RP(+) e RP(-) ($p=0,489$ e $p=0,207$, respectivamente). A SLD mediana do grupo RP(-) foi de 42,8 meses.

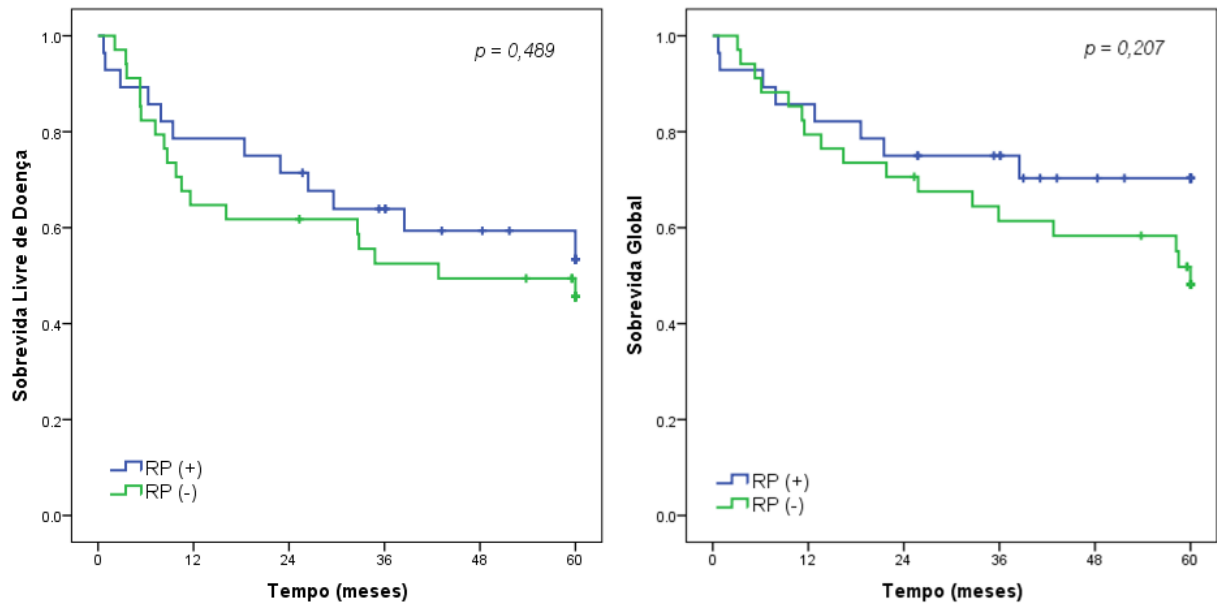


Figura 11. Sobrevida Livre de Doença e Sobrevida Global - Grupos com Resposta Patológica presente (RP+) e ausente (RP-).

Em relação aos LNs, o grupo Menor-TuLN apresentou maior SLD comparado ao grupo Maior-TuLN ($p=0,002$), com mediana de 18,4 meses para o grupo Maior-TuLN. Do mesmo modo, a SG foi significativamente maior nos pacientes com Menor-TuLN comparado ao grupo Maior-TuLN ($p=0,009$). A SG mediana do grupo Maior-TuLN foi de 38,5 meses (**Figura 12**).

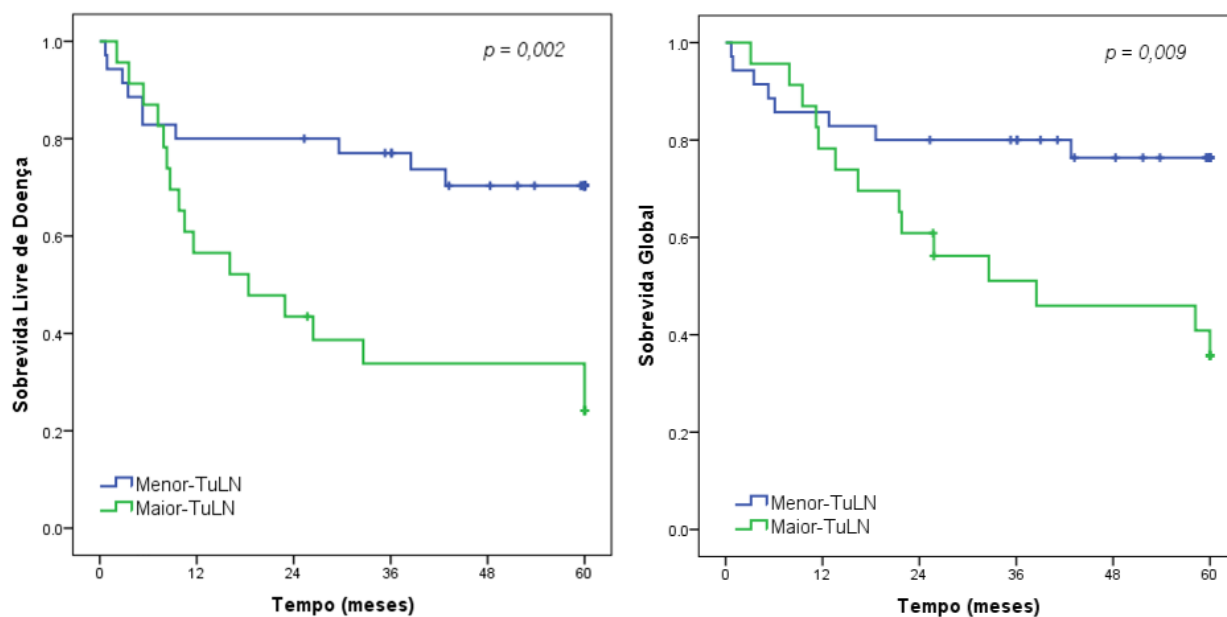


Figura 12. Sobrevida Livre de Doença e Sobrevida Global - Grupos com menor (Menor-TuLN) e maior (Maior-TuLN) taxa de tumor residual nos linfonodos pós-QT.

4.5.1. Sobrevida e Resposta Patológica: Grupos RP(+/-) e (Menor/Maior)-TuLN

A fim de avaliar a resposta no tumor primário em conjunto com a taxa de tumor observada nos LNs após a QT, os pacientes foram combinados em quatro grupos conforme demonstrado na **Tabela 18**.

Tabela 18. Distribuição dos Grupos de acordo com a resposta à terapia no estômago e linfonodos.

Grupos	n= 58	%
RP(+) / Menor-TuLNs	18	31,0
RP(-) /Menor-TuLN	17	29,3
RP(+) / Maior-TuLN	9	15,5
RP(-) / Maior-TuLNs	14	24,1

O grupo RP(-)/Maior-TuLNs apresentou menor SLD comparado aos grupos RP(+)/Menor-TuLNs ($p=0,007$), RP(-)/Menor-TuLN ($p=0,001$) e RP(+)/Maior-TuLN ($p=0,060$), com mediana de sobrevida de 9,8 meses. Entre os pacientes com Menor-TuLN,

não houve diferença na SLD entre aqueles com e sem resposta patológica no primário (RP+/Menor-TuLN vs RP-/Menor-TuLN; $p=0,451$) (**Figura 13**).

Em relação à SG, os pacientes com RP(-)/Maior-TuLNs apresentaram menor SG, com mediana de 21,8 meses. Enquanto a SG foi similar entre os grupos RP(+)/Menor-TuLN e RP(-)/Menor-TuLN ($p=0,986$), demonstrando que a sobrevida no grupo com menos taxa de tumor residual no linfonodos é indiferente em relação à resposta no estômago (**Figura 13**).

Entre os grupos com Maior-TuLN, a SLD e SG foi melhor naqueles com RP(+), embora sem atingir significância estatística ($p=0,060$ e $p=0,080$, respectivamente).

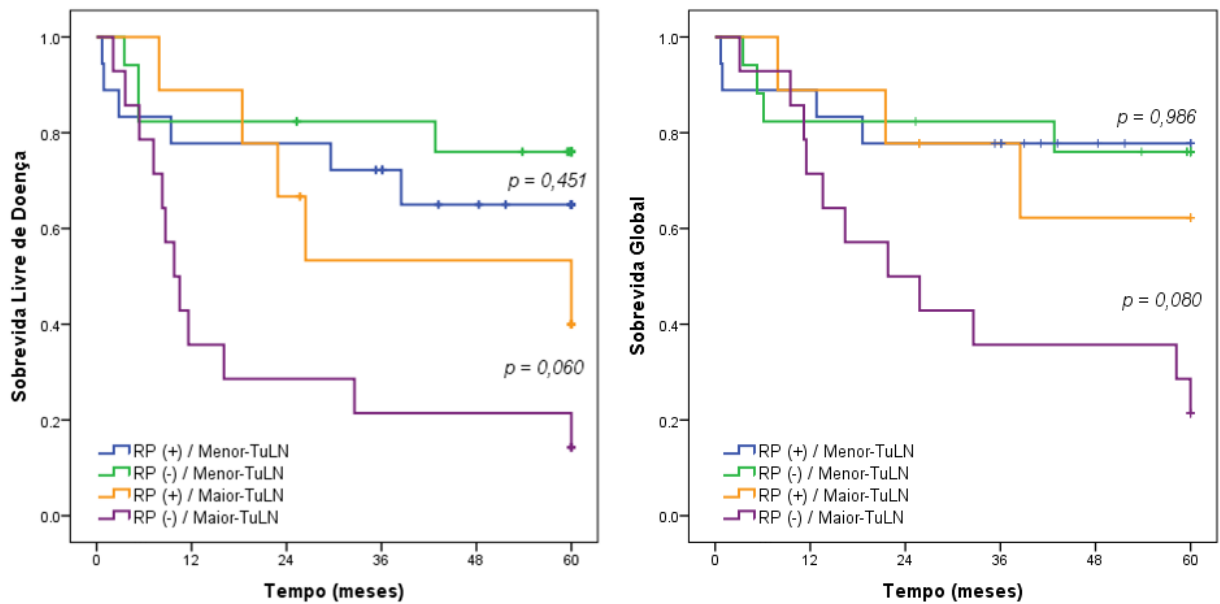


Figura 13. Sobrevida Livre de Doença e Sobrevida Global dos grupos em relação à Resposta Patológica (RP) associada à taxa de tumor residual nos linfonodos (TuLN).

4.5.2. Sobrevida conforme a presença de metástase (ypN) e regressão linfonodal (r)

A sobrevida dos pacientes de acordo com o status linfonodal e os sinais de regressão são apresentados na **Figura 14**.

A taxa de SLD foi de 100% e 70,9% nos pacientes ypN0 (r+) e ypN0 (r-), respectivamente ($p=0,134$); enquanto nos casos ypN+(r+) e ypN+(r-), a SLD foi de 30,7% e 35,2%, respectivamente ($p=0,663$).

Já para a SG, a taxa de sobrevida nos casos ypN0 com e sem regressão foi de 100% e 78%, respectivamente ($p= 0,192$); e de 39,5% e 48,1% nos casos ypN+(r+) e ypN+(r-), respectivamente ($p=0,527$).

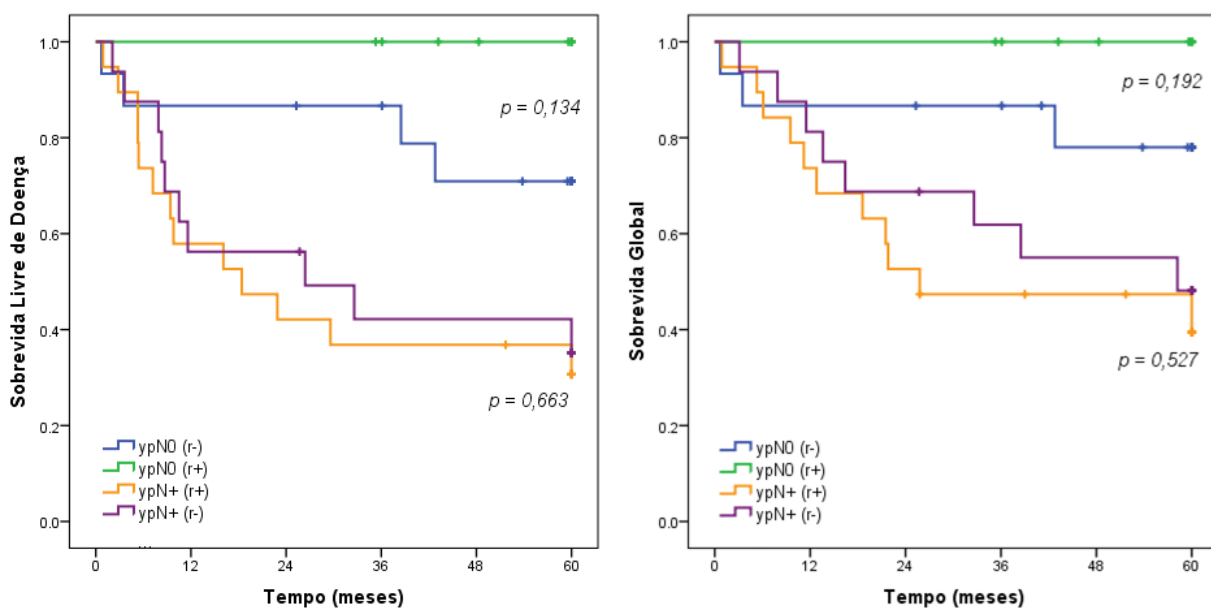


Figura 14. Sobrevida Livre de Doença e Sobrevida Global - Status ypN e Regressão Linfonodal.

4.6.Fatores prognósticos: Sobrevida livre de doença e Sobrevida Global

Utilizou-se o modelo de regressão de *Cox* para verificar o efeito de cada variável na sobrevida dos pacientes. Conforme apresentado na **Tabela 19**, a presença de comorbidades (CCI) e Maior-TuLN foram fatores associados à pior SLD após análise multivariada.

Já na SG, somente a categoria Maior/Menor-TuLN foi identificada como fator independente associado à sobrevida dos pacientes. A resposta patológica (RP) do tumor primário não apresentou relação com a sobrevida, nem na análise univariada.

Tabela 19. Análise univariada e multivariada para sobrevida livre de doença e sobrevida global.

Sobrevida Livre de Doença						
Variáveis	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Masculino (vs. feminino)	1,15	0,49 - 2,68	0,747	—	—	—
Idade > 65 (vs. <65 anos)	0,67	0,32 - 1,39	0,280	—	—	—
ASA III (vs. ASA II)	2,25	0,99 - 5,09	0,052	1,03	0,41 - 2,63	0,945
CCI >1 (vs. CCI 0)	2,18	0,99 - 4,82	0,052	3,50	1,31 - 9,33	0,012
NLR>2,5 (vs. NLR<2,5)	1,08	0,46 - 2,51	0,866	—	—	—
Gastrectomia total (vs. subtotal)	1,21	0,58 - 2,55	0,610	—	—	—
Difuso/misto (vs. intestinal)	1,40	0,67 - 2,91	0,364	—	—	—
ypT3/4 status (vs. ypT0/1/2)	1,56	0,69 - 3,51	0,283	—	—	—
Maior-TuLN (vs. Menor-TuLN)	3,29	1,49 - 2,25	0,003	2,54	1,08 - 5,99	0,032
Invasão angiolinfática (vs. ausência)	2,25	0,08 - 4,70	0,030	2,48	0,99 - 6,23	0,054
RP(-) (vs. RP(+))	1,29	0,62 - 2,69	0,491	—	—	—
sem QT adjuvante (vs. QT)	0,89	0,43 - 1,83	0,746	—	—	—
Sobrevida Global						
Variáveis	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Masculino (vs. feminino)	1,14	0,45 - 2,85	0,784	—	—	—
Idade > 65 (vs. <65 anos)	0,81	0,37 - 1,78	0,596	—	—	—
ASA III (vs. ASA II)	2,67	1,10 - 6,48	0,030	1,54	0,56 - 4,24	0,408
CCI >1 (vs. CCI 0)	2,41	1,03 - 5,64	0,042	2,13	0,82 - 5,52	0,119
NLR>2,5 (vs. NLR<2,5)	1,13	0,45 - 2,83	0,796	—	—	—
Gastrectomia total (vs. subtotal)	1,28	0,57 - 2,90	0,554	—	—	—
Difuso/misto (vs., intestinal)	1,18	0,52 - 2,68	0,687	—	—	—
ypT3/4 status (vs. ypT0/1/2)	1,70	0,68 - 4,26	0,258	—	—	—
Maior-TuLN (vs. Menor-TuLN)	3,00	1,26 - 7,18	0,013	2,82	1,16 - 6,85	0,022
RP(-) (vs. RP(+))	1,71	0,74 - 3,96	0,213	—	—	—
sem QT adjuvante (vs. QT)	0,97	0,44 - 2,13	0,935	—	—	—

IC, intervalo de confiança; HR, *hazard ratio*; ASA, *American Society of Anesthesiologists*; CCI, *Charlson–Deyo Comorbidity Index*; NLR, razão neutrófilo-linfócito; Maior-TuLN, maior taxa de tumor residual nos linfonodos; Menor-TuLN, menor taxa de tumor residual nos linfonodos; RP(-), sem Resposta Patológica; RP(+), com Resposta Patológica; QT, quimioterapia. *Foram incluídos no modelo multivariado variáveis com $p < 0,100$ na análise univariada.

4.7. Poder discriminatório do Tumor residual no estômago e nos Linfonodos na previsão de recidiva ou óbito

A acurácia da presença de tumor residual no estômago e nos LNs para a previsão de recidiva/óbito foi avaliada através da construção da curva ROC e determinada pela área sob a curva (AUC), conforme apresentado na **Figura 15**.

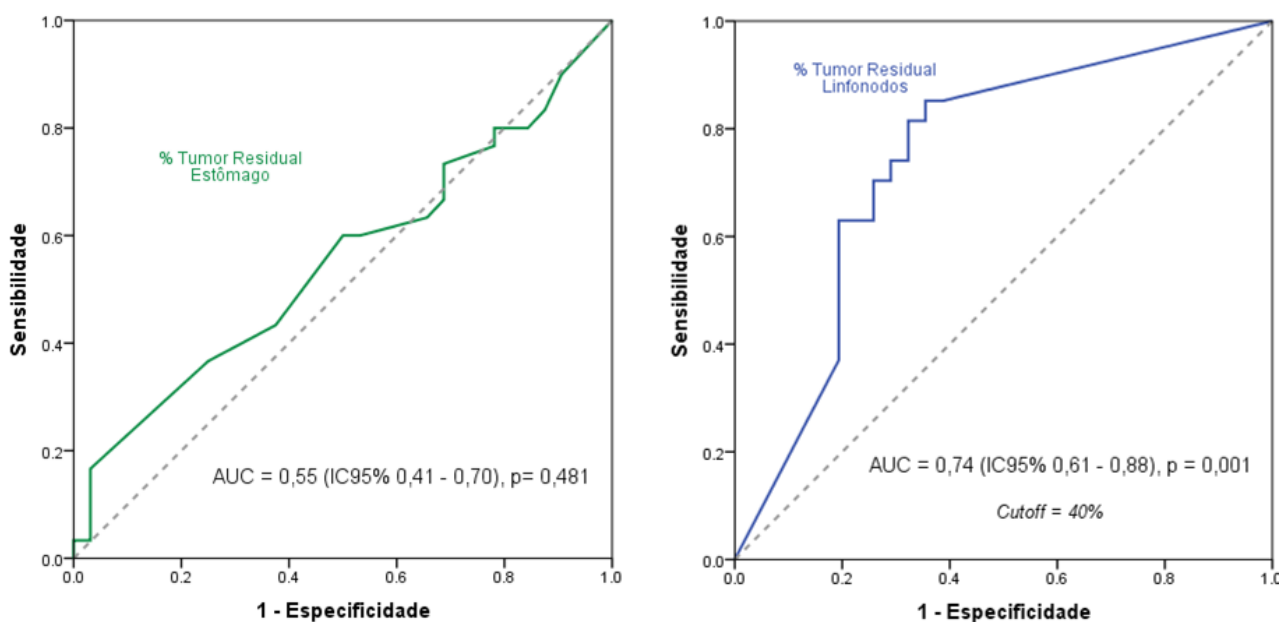


Figura 15. Curva Característica de Operação do Receptor (Curva ROC - para taxa de tumor residual no estômago e nos linfonodos. AUC, *area under the curve*; IC, intervalo de confiança.

A curva ROC derivada do percentual de tumor no estômago apresentou baixo desempenho em determinar a ocorrência de recidiva ou óbito do paciente, com uma AUC de 0,55 (IC95% 0,41 – 0,70, $p=0,481$). Por outro lado, a taxa de tumor residual nos LNs apresentou boa acurácia, com AUC de 0,74 (IC95% 0,61 - 0,88, $p = 0,001$). Com base nos valores de sensibilidade e especificidade, o valor de corte ideal foi determinado em 40% (*cutoff* = 40% de tumor residual nos LNs).

Deste modo, 31 pacientes foram classificados como $Tu^{res}LN < 40\%$ e 27 pacientes como $Tu^{res}LN > 40\%$.

As curvas de sobrevida para avaliar os grupos determinados pelo *cutoff* são apresentadas na **Figura 16**. A SLD e a SG foi significativamente maior no grupo $Tu^{res}LN < 40\%$ comparado ao grupo $Tu^{res}LN > 40\%$ ($p=0,001$ e $p=0,004$, respectivamente).

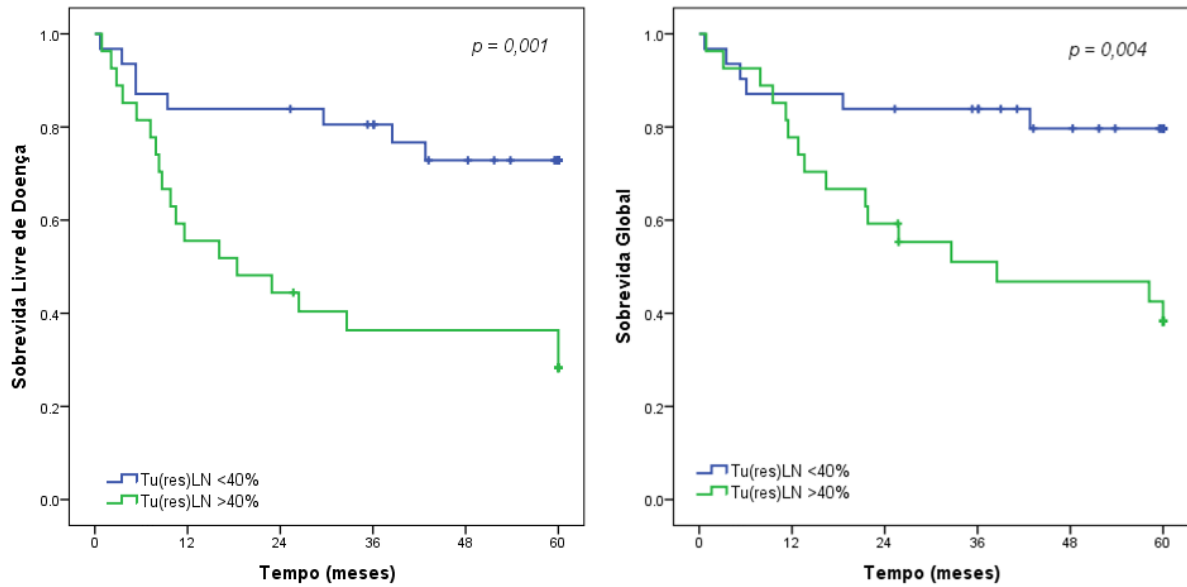


Figura 16. Sobrevida Livre de Doença e Sobrevida Global de acordo com os grupos determinados pelo *cutoff* de tumor residual nos linfonodos - Grupo $Tu^{res}LN < 40\%$ e Grupo $Tu^{res}LN > 40\%$.



DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O prognóstico do CG localmente avançado é ruim, e a estratégia multimodal destaca-se como a opção recomendada nesse cenário. Nesse sentido, a melhora da sobrevida observada com o uso da QT neoadjuvante ou perioperatória seguida de gastrectomia resultou no uso generalizado dessa estratégia como prática de tratamento padrão.^{7, 19} Entretanto, a previsão da sobrevida junto aos determinantes prognósticos após essa abordagem ainda é discutível.

Com o crescente uso da QT pré-operatória, há também a necessidade de rever os métodos aplicados para examinar o efeito terapêutico em pacientes com GC, e definir a abordagem ideal para avaliação da resposta à neoadjuvância para predição de resultados de sobrevida.

Assim, o presente estudo examinou o efeito da QT no tumor gástrico primário e nos LNs, e a relação destes com a sobrevida. Como resultado, observou-se que a taxa de tumor observada nos LNs pós-tratamento, independente da porcentagem de células tumorais no sítio primário, foi o único fator associado à sobrevida em pacientes submetidos à QT. Nossos achados estão de acordo com séries anteriores, que também relataram que o status ou a resposta linfonodal é mais importante como fator prognóstico do que a regressão do tumor no estômago.^{26, 64, 69, 88, 89}

Deste modo, a discussão será apresentada em tópicos, abordando os principais temas de dissensão junto aos resultados obtidos, seguido dos aspectos relacionados aos métodos empregados e suas limitações, finalizando com algumas considerações acerca do tema abordado.

Resposta Patológica: TRG e avaliação histológica

Como previamente descrito, as alterações histológicas em resposta à QT são atualmente classificadas pelo TRG.⁵³ Alguns autores acreditam que uma resposta acentuada ao

tratamento indica melhor sobrevida,^{63, 64, 90, 91} enquanto outros negam seu papel como fator prognóstico.^{26, 64, 69, 92}

Entre os vários fatores já apresentados que impactam diretamente na variabilidade desses resultados – que vão desde critérios de inclusão (estádio e localização do tumor), tipo de cirurgia, linfadenectomia e conclusão da QT proposta – temos adicionalmente a ausência de padronização na avaliação da resposta histológica à terapia.

Diferentes sistemas de classificação são usados atualmente para avaliar o TRG.⁵³ A característica comum desses sistemas é que todos determinam a quantidade de tumor residual em relação às alterações histopatológicas induzidas pela terapia (principalmente a fibrose), ou a extensão das alterações induzidas pela terapia em relação ao leito tumoral total. Além disso, esses sistemas classificam o TRG de três a cinco graus, onde a regressão é relatada em porcentagem ou em termos descritivos.^{6, 50, 58-61}

Recentemente, os sistemas de 4 categorias (como o *Becker* e o sistema AJCC/CAP-TRG), foram apontados como opções mais reprodutíveis e relevantes no prognóstico.⁵⁶ No presente estudo, utilizou-se o sistema AJCC/CAP-TRG⁷⁸ e, para permitir melhor reprodutibilidade, assim como outros autores definimos dois grupos de resposta,^{65, 66, 91} sendo aqueles com evidência de resposta patológica (TRG-0-1-2), e aqueles com pouca/nenhuma evidência de resposta (TRG-3). Deste modo, vimos que os efeitos de resposta à terapia ocorreram em 45,2% dos GC, e somente dois casos alcançaram a cRP (3,2%). Inversamente, em 54,8% dos pacientes nenhuma ou mínima resposta à terapia foi observada. Essas frequências são semelhantes às descritas na literatura, onde mais da metade dos pacientes tem pouca ou nenhuma evidência de resposta, e a pCR é um evento pouco frequente.^{91, 93}

A princípio, nossa taxa de cRP pode ser baixa quando comparada a alguns ensaios clínicos. Na reavaliação realizada nos casos incluídos no estudo MAGIC,²⁶ relatou-se uma taxa de cRP de 8,5%. Entretanto, vale ressaltar que a avaliação de resposta foi conduzida em

muito dos casos sem uma amostragem adequada da lesão, uma vez que alguns pacientes foram avaliados com base em apenas 1 bloco de tumor.

Em estudo mais recente, como o FLOT4, os autores destacam uma taxa de cRP de 16% no braço FLOT, comparado a 6% no braço ECF/ECX.³⁷ Apesar de superior a qualquer estudo prévio, é importante verificar que se considerado o total de pacientes com evidência de resposta em comparação aos “não-respondedores” (Becker-TRG3 *vs.* restante), ambos os braços são equivalentes (38% em ambos os grupos), confirmando que independente do esquema de drogas, um número reativamente alto de pacientes ainda não tem boa resposta histológica ao tratamento.³⁷

Embora a taxa de resposta patológica seja por vezes diretamente associada à ideia de esquema ou drogas mais eficientes, deve-se atentar a critérios metodológicos que com frequência não são descritos ou negligenciados nos estudos. Uma “boa resposta” pode também refletir uma avaliação histopatológica limitada, ou mesmo inadequada. Naturalmente, a taxa de resposta/regressão tumoral é diretamente dependente da representatividade do espécime cirúrgico, e posterior exame microscópico das secções incluídas. Isso requer muitas vezes uma demanda de trabalho adicional, dedicação, tempo, custo, equipes bem treinadas, além de protocolos padronizados e bem estabelecidos. Em termos práticos, quanto menor a representatividade do leito da lesão encaminhado para microscopia, maior a chance de não se encontrar tumor residual. Assim, a sub-representatividade é algo comum em trabalhos. Como observado no estudo conduzido por Tong *et al.*, 32% dos pacientes tiveram resposta completa ou quase completa. Entretanto, os autores descrevem que a mediana de lâminas avaliadas por paciente foi de 4 (IIQ 3-5), e descrevem ainda que mais de 60% (n=175) dos pacientes tinham lesões com mais de 5cm. Se considerarmos que para suprir toda a área tumoral seria necessário pelo menos 1 bloco por cm de lesão, nota-se que há casos onde possivelmente a

análise microscópica não tenha compreendido o leito tumoral por completo (somente ¼ dos pacientes foram representados com mais de 5 blocos/lâminas).⁶⁷

Em nosso centro, conforme descrito na sessão de métodos, há rigor na avaliação macroscópica dos espécimes ressecados, incluído especificações no caso de QT prévia. Se a princípio um paciente é avaliado como ypT0, há como conduta a inclusão total das áreas de mucosa remanescente da peça cirúrgica e/ou avaliação de cortes aprofundados das secções incluídas - o que pode também justificar a menor taxa de cRP em nossos casos comparado a outros estudos. Do mesmo modo, no estudo conduzido por Becker *et al.*,⁶¹ onde houve rigorosa avaliação histopatológica que contou com a inclusão de todo o tumor macroscópico identificável ou a área com cicatrizes indicando o local do tumor anterior, além de colorações específicas e realização adicional de pesquisa IHQ nos casos em não se observou células tumorais no exame por HE, não foi encontrado nenhum caso com cRP.

Características clinicopatológicas e resposta à quimioterapia

Quando comparado os casos que apresentam sinais de regressão histológica com aqueles sem nenhuma regressão tumoral, algumas características são geralmente descritas como forma de sugerir uma associação com a resposta à QT.⁹⁴ Lorenzen *et al.*⁹⁵ identificaram maior frequência de tumores com localização no terço médio e superior do estômago, histologia bem diferenciada e tipo intestinal de *Lauren* entre os pacientes que apresentaram melhor resposta à terapia. Já em série retrospectiva conduzida com 192 pacientes com CG, não houve associação entre a resposta patológica e o tipo histológico de *Lauren* e, entre os casos com cRP no estudo, vale destacar que 63,6% correspondiam a tumores do tipo difuso.⁹⁶ Os autores também não encontraram associação significativa entre a taxa de resposta patológica com a localização do tumor. Apesar de 72,7% dos casos com cRP corresponderem à lesões proximais e de transição, entre os casos com ausência de resposta (JGCA-TRG 0),

70% também eram tumores proximais ou de JEG.⁹⁶ Isso sugere que outras características biológicas do tumor, e não somente a localização ou histologia, podem estar associadas a melhor taxa de resposta ou não à QT.^{14, 97} Em nosso estudo, observou-se que o grupo RP(+) apresentou maior frequência de tumores do tipo difuso de *Lauren* comparado ao grupo RP(-). Tal achado pode ser explicado pelo fato dos tumores de células pouco coesas apresentarem menor celularidade comparada aos tumores do tipo intestinal. Apesar de tumores difusos serem relatados como mais resistentes à QT,^{94, 95} deve-se atentar que o presente estudo contempla somente pacientes que chegaram à cirurgia. Portanto, não sabemos quantos pacientes inicialmente com histologia difusa que foram indicados à QT pré-operatória tiveram progressão da doença, toxicidade e/ou não chegaram à cirurgia, de modo que o resultado apresentado não deve ser interpretado como fator preditivo de resposta. E, embora tumores proximais ou de JEG sejam com frequência associados a maior taxa de resposta,⁹⁴ neste estudo também não houve diferença entre os grupos de acordo com a localização do tumor. Possivelmente porque menos de 30% dos casos correspondiam tumores do terço proximal.

A profundidade de invasão (ypT) e o estágio patológico (ypTNM) são também relatados como menos avançados naqueles que apresentaram melhor resposta patológica.^{64, 98} Entretanto, tal achado não foi significativo em nosso estudo. Outro aspecto importante destacar é que mesmo entre os casos que apresentaram evidência de resposta (Grupo RP+), 53,6% dos casos eram ypT3/T4, o que mostra que o TRG nem sempre reflete o *downstaging* tumoral, uma vez que células tumorais residuais podem ser vista em camadas mais profundas mesmo em casos “respondedores”. Isso expõe também um dos aspectos discutidos a respeito do estágio dos tumores pós-QT. Uma vez que TRG não é incorporado ao TNM, um paciente com boa resposta, porém com tumor residual em camadas profundas é classificado como mais avançado comparado a outro com alta taxa tumoral em camadas menos profundas, mantendo

a questão de qual característica seria mais relevante na sobrevida desses pacientes – se o ypT ou TRG.

Apesar de alguns trabalhos descreverem que os casos com evidência de resposta são acompanhados por melhora em outras características de impacto no prognóstico, tais como menor tamanho da lesão, diminuição da invasão angiolinfática e perineural, ^{64,98} isso não foi observado neste estudo, o que também foi relatado por outros autores.⁶⁶

Ainda, não houve diferença significativa em relação ao status ypN0 e os grupos RP(-) e RP(+) neste estudo, o que demonstra, assim como visto em relação ao ypT, que a resposta patológica no tumor primário não é necessariamente acompanhada por um *downstaging* linfonodal. Suficiente, podemos ver que o acometimento linfonodal é descrito mesmo em casos com regressão total do tumor (ypT0). Em estudo onde 11 pacientes tiveram resposta completa no tumor primário, dois deles eram ypT0ypN3, o que representa uma taxa de 18,2% de metástase em LNs nessa população.⁹⁶ Zhu K. *et al.*, em estudo retrospectivo que incluiu 314 pacientes com CG, 25 foram identificados como ypT0, dos quais 16 eram ypN0 e 9 ypN+ (36% dos ypT0 tinham LNs positivos).⁹⁹ Isso sugere que, com a metastatização, as características biológicas do tumor primário e dos LNs metastáticos podem ser diferentes.^{100,}

101

Sobrevida e resposta patológica

Embora todos os sistemas TRG tenham uma categoria exclusiva para os casos com cRP, no CG a avaliação isolada deste grupo parece não ter relevância na aplicação prática, especialmente porque não é observada diferença na sobrevida entre os casos com cRP e aqueles com pouca lesão residual.⁶⁴ Ainda, diante da elevada taxa de “não-respondedores”, os pacientes geralmente são também agrupados em “respondedores” e “não-respondedores” – isolando a categoria do TRG de pior resposta, para buscar associação com a sobrevida, como

em estudo que utilizou a classificação da JGCA e demonstrou que os casos TRG0/1a/1b/2 (34% dos casos) tinham melhor sobrevida comparado aos TRG3 (>2/3 de tumor residual).⁹¹ Para fins de análise, nesta pesquisa-comparou-se o grupo de pior resposta (TRG3= 54,3% dos casos) com os demais, embora não se tenha encontrado diferença no prognóstico.

Em estudo que avaliou os sistemas TRG *Mandard*, JGCA e *Becker*, nenhum deles demonstrou associação com a sobrevida quando avaliado em categorias separadas. Somente quando agrupados em “respondedores” vs. “não-respondedores”, houve relação com o prognóstico. A taxa de cPR foi de somente 5%, de modo que os autores destacaram também que aqueles com resposta quase completa tiveram igual evolução ao grupo com cRP.⁴³

Isso sugere que adaptações no TRG poderiam trazer maior aplicabilidade aos tumores gástricos, como uma única categoria englobando resposta completa e quase completa uma vez que além de apresentarem sobrevida semelhante na maioria dos estudos, o número de pacientes com resposta completa não são suficientes para constituir um grupo isolado para análise. Como pode ser visto nos resultados do TRG para os pacientes do *MAGIC Trial* tratados com QT, onde os casos TRG1 representaram somente 8,5% dos casos, e os TRG2 18%. Aqueles classificados como TRG3 (34%), TRG4 (29%) e TRG5 (14%), compreenderam a maioria dos casos.²⁶ Similarmente, *Blackham et al.*⁶² mostraram que apenas 17,2% dos pacientes com CG já agrupados nas categorias *Becker-TRG1a/b* apresentaram resposta histopatológica significativa à QT neoadjuvante. Em estudo conduzido por *Becker et al.*,⁶¹ nenhum paciente teve regressão tumoral completa, e 11,1% dos casos tiveram regressão acentuada (menos de 10% de tumor viável). Em contrapartida, 25% dos casos tiveram regressão parcial (10-50% de tumor viável remanescente) e 63,9% apresentaram mais de 50% de tumor viável remanescente. Ou seja, embora se apliquem sistemas com 4 ou 5 categorias, com efeito as análises se restringem a dois grupos de resposta, e dificilmente conseguem abordar os casos de cRP de modo exclusivo.

Frente a isso, alguns estudos ao invés de utilizar os sistemas TRG buscaram avaliar qual seria a porcentagem de tumor residual que se relacionaria à sobrevida.⁶⁹ Em análise conduzido por Mansour *et al.*⁶⁹ para definir o limiar de resposta histológica associado a melhor prognóstico, foi visto que uma resposta de pelo menos 50% associava-se ao aumento na sobrevida. Entretanto, o grau de resposta não manteve significância em análise multivariada, sendo apenas fatores independentes associados à sobrevida a presença de invasão vascular, perineural, além do status linfonodal. Ademais, é importante notar que somente 23% dos casos apresentaram resposta igual ou superior a 50%.⁶⁹ No presente estudo, avaliou-se a resposta graduada em porcentagem, e posteriormente buscou-se determinar o valor ideal de tumor residual na peça que estaria relacionado ao prognóstico. No entanto, não foi encontrada associação entre a porcentagem de tumor residual no estômago com a sobrevida (como visto em nossa curva ROC, com AUC= 0,55, $p= 0,418$). A associação com a sobrevida foi observada somente em relação à taxa de tumor presente nos LNs. Outro exemplo pode ser visto com base em dados de pacientes de quatro ensaios da JCOG avaliando a QT pré-operatória (JCOG0001, JCOG0002, JCOG0210, JCOG0405), onde Nakamura *et al.* (2014)⁵¹ sugeriram que o ponto de corte de 10% deve ser o valor padrão global de porcentagem de tumor residual para determinar a resposta patológica, uma vez que - com exceção dos casos de linite plástica - esse valor associou-se com a sobrevida.⁵¹ No entanto, como menos de 20% dos pacientes costumam alcançar essa taxa de resposta – conforme descrito anteriormente – esse valor de corte pode não representar um desfecho adequado para avaliar efetividade da QT pré-operatória na maioria dos ensaios.

Uma vez que o efeito preditivo prognóstico da taxa de resposta patológica não é tão bom quanto o da taxa de metástases linfonodais, a análise da resposta patológica associada ao status linfonodal parece ser mais adequada nesse cenário. Um dos trabalhos que intensificou o debate sobre o papel da resposta patológica foi a reavaliação conduzida nos pacientes tratados

no estudo MAGIC.²⁶ Nele, os autores chegaram à conclusão que a presença de metástase, e não resposta patológica à QT, foi o único preditor independente de sobrevida. Ainda, em avaliação conjunta com o TRG (TRG-*Mandard*), ambos os grupos “respondedores” (TRG1/2) e “não-respondedores” (TRG3/4/5) que eram ypN+ apresentaram sobrevida significativamente menor quando comparado aos pacientes “não-respondedores” ypN0; e não houve diferença na sobrevida entre os casos “respondedores” e “não-respondedores” com ypN0, sugerindo que o status linfonodal é o fator determinante na sobrevida, independente da regressão do tumor primário.²⁶ A SG mediana dos casos com LN negativo, independentemente do status de resposta (ypN0 TRG1/2 ou TRG3/4/5) não foi atingida.²⁶ Enquanto a SG mediana para “respondedores” com LN positivo foi de 17,3 meses, e para “não-respondedores” com LN positivo foi de 15,5 meses. Curiosamente, a SG mediana no braço cirurgia isolada do estudo MAGIC para pacientes com LN positivo foi de 19,0 meses. As taxas de SG em 5 anos para os grupos ypN0 com TRG1/2 e TRG3/4/5 foi de 66% e 71,8%, respectivamente. Nos casos com ypN+, as taxas de SG em 5-anos para os TRG1/2 e TRG3/4/5 foi de 50% e 16,2%, respectivamente.²⁶

Esse achado ressalta importância fundamental da ressecção adequada dos LNs para um estágio preciso.^{76, 102} Neste trabalho, a média de LNs dissecados foi de 40,7 LNs, assegurando a definição adequada do status nodal. A média de LNs avaliados no estudo MAGIC foi baixa, sendo de apenas 13 LNs por paciente no grupo QT + cirurgia. Ainda, em apenas 17% dos casos havia mais de 25 LNs (e em 51% casos menos de 15 LNs foram dissecados).²⁶

Apesar das limitações vistas no MAGIC, outros autores chegaram a conclusões semelhantes. Uma análise de subgrupo limitada a pacientes com ypN0-N1 realizada por Fujitani *et al.*⁶⁸ demonstrou que o TRG foi significativamente associado a melhor sobrevida somente nos casos com até 33,3% de tumor residual. Ao analisar os pacientes com ypN2-N3, a resposta histológica perdeu significância estatística como marcador prognóstico.⁶⁸

De modo similar, conduziu-se nesta coorte de pacientes uma avaliação de subgrupo considerando a resposta patológica em relação aos grupos de alta e baixa taxa tumoral nos LNs (TuLN), onde também não foi encontrada associação do TRG com a sobrevida dos pacientes. Os pacientes do grupo Menor-TuLN, independente da resposta no estômago, assim como no ensaio MAGIC apresentaram melhor sobrevida – e sem diferença estatística quando comparados entre si. Já entre os casos Maior-TuLN, embora não significativa, observou-se uma tendência de melhor sobrevida naqueles com melhor resposta, comparado aos “não-respondedores” ($p=0,060$ e $p=0,080$ para SLD e SG, respectivamente). Dado o número limitado de pacientes, uma amostra maior de casos seria necessária para verificar se o TRG teria alguma influência nesse subgrupo.

Já em estudo realizado por Noble *et.al.*,⁶⁴ uma vez que resposta local à QT neoadjuvante foi restrita à pequena minoria de pacientes com TRG 1–2 (14,8%), os autores viram que entre os “não-respondedores” um subconjunto de pacientes (21,3%) obteve benefício da QT neoadjuvante pelo *downstaging* dos LNs, e a sobrevida observada no grupo refletiu a dos “respondedores” locais. Uma limitação deste estudo refere-se ao *downstaging* linfonodal, que foi definido como qualquer LN regional que fosse positivo na avaliação clínica (cN+), que subsequentemente não tivesse evidência de doença linfonodal regional patológica (ypN0).⁶⁴

Uma vez que os exames de imagem têm suas limitações e não são capazes de confirmar a presença de metástase nos LNs, utilizou-se nesta pesquisa a classificação do status ypN categorizando a presença ou ausência de regressão. Deste modo, os casos classificados como ypN0r+ podem ser considerados com prováveis N+ clínicos que tiveram um *downstaging* linfonodal.⁸⁰

Regressão tumoral no sítio primário e no linfonodo

Apesar de um dos objetivos da QT pré-operatória consistir na eliminação da doença micrometastática que pode ter se espalhado para os LNs, ^{21, 22} o TRG usado na prática diagnóstica se concentra na avaliação do tumor primário. Mudanças regressivas, no entanto, também podem ser observadas em metástases nos LN, e as únicas informações atualmente relatadas pelo estágio TNM sobre a ausência ou presença de acometimento linfonodal juntamente com o número de LNs positivos, podem não refletir a situação clínica específica se as metástases LN anteriores tiverem regredido com a QT pré-operatória. Deste modo, examinou-se adicionalmente a resposta/taxa tumoral residual ao tratamento nos LNs regionais, adaptando a avaliação proposta para determinação do TRG na lesão primária. Os sinais histológicos de regressão no tumor primário e LNs metastáticos são semelhantes, conforme descrito em outras séries, onde incluem: áreas de fibrose, necrose, calcificações, pools de mucina acelular, depósitos de colesterol e reação histiocítica com hemossiderina e macrófagos. ¹⁰³

Diferente do observado no sítio primário, os pacientes com menor taxa tumoral nos LNs (Grupo menor-TuLN) associaram-se a lesões de menor diâmetro, menor taxa de invasão angiolinfática, perineural, menor invasão do tumor na parede gástrica (ypT) e estágio final menos avançado (ypTNM), além de ser um fator independente associado à sobrevida em nossa população.

Uma vez que documentação de alterações regressivas nos LNs no CG ainda não é realizada rotineiramente, dados sobre essa avaliação estão disponíveis em grau muito menor, e quase ausente em estudos clínicos. Becker *et al.*⁶¹ foram um dos primeiros a incluir informações sobre alterações regressivas nos LNs de pacientes com CG, onde colocam que 6 entre os 36 pacientes avaliados tinham LNs (1-3 LNs/paciente) com áreas bem demarcadas, completamente acelulares, que indicavam que uma metástase havia sofrido regressão

completa. Alterações indicativas de regressão também foram descritas nos LNs com metástase, incluindo histiócitos, fibrose nodular e áreas de hialinose.⁶¹

Dados mais recentes sobre a resposta nos LNs foram também apresentados no estudo FLOT4, entretanto restritos ao grupo ypT0 (TRG1a), onde os autores descrevem que todos os oitos pacientes com cRP no grupo controle (ECF/ECX) tinham LNs livres de tumor (ypN0). Enquanto no grupo FLOT, dois entre os 20 casos TRG1a apresentaram sinais histopatológicos de comprometimento linfonodal (ypN1). Um foi classificado como resposta patológica nodal completa (nomeado como *nodal-TRG1a* pelo estudo), e o outro como resposta patológica nodal parcial (nomeado como *nodal-TRG2*)³⁷, adaptando o sistema TRG aos LNs, semelhante ao realizado neste trabalho.

Frente à importância da categoria ypN na sobrevida e a divergência nos resultados relatados, similar a metodologia empregada nesta pesquisa, análises mais detalhadas incorporando também alterações regressivas nos LNs foram conduzidas em séries retrospectivas na tentativa de esclarecer o papel prognóstico da resposta histológica à terapia. Outras entidades em que a relevância prognóstica de regressão em metástases linfonodais teve impacto prognóstico e serviram como referência para os métodos de avaliação foram câncer de mama e retal.⁷⁹⁻⁸¹ Estimulando também a investigação nos tumores gástricos, estudos em carcinomas esofágicos já demonstraram impacto prognóstico da regressão tumoral em metástases nos LNs.^{89,104}

Em 2016, Bollschweiler *et al*,⁸⁹ publicaram um estudo que estratificou a mudança de regressão do carcinoma esofágico em LNs após terapia neoadjuvante em três graus: baixo risco (N0 e menos de 3 LNs com fibrose central), risco médio (N0 e fibrose central em 3 ou mais LNs), ou N+ com N-Ratio <0,05) e alto risco (N+ e N-Ratio>0,05), mostrando que a graduação morfológica nos LNs após QRT neoadjuvante é o fator prognóstico mais importante para pacientes com câncer de esôfago.

Posteriormente, resultados que incluíram 480 pacientes com adenocarcinoma de estômago e JEG após QT neoadjuvante, utilizando a mesma categorização aplicada neste trabalho, mostraram que alterações regressivas nos LNs foram observadas em 27% dos pacientes.¹⁰⁵ Neste estudo, a frequência de alterações regressivas nos LNs foi superior, sendo vista em 46,6% dos casos. Reim D *et al.*¹⁰⁵ relatam ainda que 6% dos casos tiveram regressão total das metástases linfonodais (ypN0/r+), enquanto 21% tiveram regressão parcial, sendo classificados como ypN+(r+).¹⁰⁵ Em outra série que incluiu 87 pacientes com GC submetidos à gastrectomia curativa, 21,8% tiveram algum sinal de regressão nos LNs. A taxa de regressão total e parcial nos LNs foi de 3,5% e 18,4%, respectivamente.¹⁰³ Nesta pesquisa, essa taxa foi também superior, sendo 13,8% dos casos com regressão total e 32,8% com regressão parcial, sendo portanto classificados como ypN0(r+) e ypN+(r+), respectivamente.

Uma dúvida que persiste, é que não está claro se os pacientes com ypN0 que inicialmente tinham metástase têm prognóstico diferente quando essas metástases regredem completamente, em comparação com aqueles que nunca tiveram metástases.^{97,98} Na presente coorte de casos, não houve diferença significativa na sobrevida entre os pacientes ypN0 com regressão em comparação aqueles originalmente N0 (ypN0/r-), sendo até superior nos casos com sinais de regressão. Utilizando a mesma categorização de alterações regressivas nos LNs (N+/- e R+/-), outros estudos também não observaram diferença na sobrevida entre os pacientes ypN0 com e sem regressão.^{106, 107} Já entre os LNs acometidos, alguns autores conseguiram demonstrar um impacto positivo na sobrevida entre os casos com ypN+ que apresentavam algum grau de regressão histológica da terapia pré-operatória em comparação aos ypN+ sem regressão,¹⁰⁵ enquanto outros não observaram diferenças entre os grupos,¹⁰⁶ e outros autores examinaram exclusivamente os ypN0 e não apresentaram resultados quanto a essa questão.¹⁰⁷

Em avaliação realizada em pacientes com CG e JEG, semelhante aos achados desta pesquisa, não houve diferença significativa entre os casos ypN0(r-) e ypN0(r+) ($p=0,3$). No entanto, os casos ypN+(r+) tiveram melhor prognóstico do que os ypN+(r-) ($p=0,01$), mostrando ainda que classificação ypN combinando a presença ou ausência de tumor junto à regressão mostrou valor prognóstico independente comparável à categoria ypN tradicional. Neste estudo não foi possível demonstrar diferença na sobrevida entre os casos ypN+ com e sem regressão. Possivelmente porque entre os casos com metástase nos LNs, mais de 70% correspondem a casos ypN2/N3, e Reim D *et al.*¹⁰⁵ descrevem que o impacto da regressão é mais acentuado no grupo ypN1. Já Zhu *et al.*,¹⁰⁶ não observaram impacto significativo das alterações regressivas nos LNs no prognóstico dos pacientes. Isso pode ser atribuído ao próprio método de agrupamento utilizado, bem como diferentes taxas de metástases LN. Por esta razão, além de categorizar os LNs de acordo com a presença ou ausência de metástase e alterações regressivas, quantificou-se também a taxa de tumor nos LNs pós-QT para melhor discriminar os grupos e ponderar aqueles com acometimento extenso. Além disso, foi examinado qual seria o valor de corte ideal que melhor se associaria à sobrevida (40% de tumor nos LNs nesta série de casos).

Em conformidade com este trabalho, um estudo publicado em 2021 utilizou uma adaptação do sistema TRG, no caso o sistema de graduação de Becker, para graduar a regressão linfonodal. Os pacientes foram agrupados de acordo com os escores de regressão nos LNs, onde aqueles com pontuação de regressão de Grau 1a/2 (0-10% de tumor) em pelo menos algum dos LNs metastáticos foram categorizados como “respondedores nodais” (21,8% dos casos), e os com Grau 3 (>50% de tumor) em todos os LN metastáticos como “não-respondedores nodais” (48,3% dos casos). Os pacientes ypN0 sem regressão (29,9% dos casos) foram alocados no grupo “LN-negativos”. A SG dos “respondedores nodais” foi semelhante ao grupo “LN-negativo” ($p=0,97$), e significativamente melhor comparada aos

“não-respondedores nodais” ($p=0,03$). Os autores confirmaram também o benefício da resposta no LN em análise multivariada, onde os casos com menos de 50% de tumor nos LNs pela classificação adaptada tiveram melhor sobrevida comparado aos “não-respondedores nodais” (Grau 3).¹⁰³ Interessante, esse valor foi relativamente inferior ao utilizado na classificação de resposta nodal adaptada neste trabalho (70%), e próximo ao encontrado estudo através do método da curva ROC (40% de tumor).

Frente à necessidade de rever todos esses parâmetros e contribuir na implementação de diretrizes de tratamento, iniciativas utilizando a metodologia de *Delphi* surgiu a fim de propor um sistema unificado.⁵⁴ O objetivo do estudo, com base nos sistemas TRG existentes para o CG, foi gerar um novo sistema suprimindo as limitações de alguns e adotando as vantagens de outros, além de desenvolver e especificar os detalhes de um protocolo que garantisse uma avaliação histopatológica adequada e padronizada; desde o processamento da amostra e exame macroscópico, até o método de amostragem, coloração padrão, possível uso complementar da IHQ, até a maneira de estimar a regressão do tumor nas lâminas histológicas. Algo novo no estudo foi também propor a maneira ideal de estratificar o TRG tanto no tumor primário quanto nas metástases nos LNs. Como proposta, sugeriu-se que a regressão do tumor primário seja estratificada em um sistema de 4 categorias (Grau 1 a Grau 4), e sejam adicionadas ao sistema as letras “a”, “b” ou “c”, que indicam resposta completa, parcial ou ausência de resposta nas metástases linfonodais, respectivamente.⁵⁴ Apesar de ser uma tentativa de estabelecer consenso internacional, talvez uma limitação desse estudo seja o fato da inclusão quase que exclusiva de especialistas da Europa (Suécia, Dinamarca, Itália, Irlanda, Alemanha), e somente um especialista de um Centro na América (Canadá), quando sabemos que há diferenças geográficas em relação a diretrizes de avaliação,⁴¹ e a opinião de especialistas de diferentes realidades seria importante para a generalização e assentimento a um novo sistema. Em contrapartida, em estudo que realizou uma pesquisa com patologistas

gastrointestinais do mundo todo, 85% dos participantes afirmaram relatar alterações regressivas nos LN, porém, apenas 32% relatam em todos os casos. Ainda, 80% consideram importante mencionar alterações regressivas induzidas pela terapia nos LNs (12% graduarium as mudanças enquanto 68% relatarium apenas presença vs. ausência de regressão). Um dado interessante é que 66% dos especialistas acreditam que as alterações regressivas nos LNs devem fazer parte do TRG atual. ⁴¹

Estádio pós-quimioterapia: ypTNM

Um aspecto importante que ressalta atual necessidade de melhor definição do prognóstico de pacientes submetidos QT pré-operatória foi a própria inclusão da categoria “ypTNM” ao estágio do GC. A *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) publicou na 8ª edição do TNM um sistema de estágio separado para o adenocarcinoma gástrico que recebeu terapia pré-operatória (*ypStage*). Curiosamente, o ypT0 não foi incluído entre as categorias, o que gera a questão de como devem ser classificados esses casos. Em estudo recente conduzido com 314 pacientes com CG com 5 anos de seguimento, foi sugerido que os pacientes ypT0N0 e ypT0N+ podem ser considerados para inclusão no grupo ypstage I e ypstage II, respectivamente.⁹⁹

De fato, a acurácia do ypTNM na predição da sobrevida ainda é bastante limitada (nível de evidência III). O número de casos que serviram de base para a definição dos estádios e sobrevida é relativamente pequeno (n: 682), os pacientes apresentaram seguimento médio de somente 23 meses, além da falta de discriminação elaborada em seus estágios (somente os três estádios amplos de I a III). Outras críticas em relação à estratificação de risco proposta pelo ypTNM devem ser destacadas, tais como a validação compreender pacientes submetidos a linfadenectomias mais limitadas (média de LNs foi de $16,0 \pm 10,92$), há casos também com QRT e, como já mencionado, os pacientes com regressão completa do tumor primário (ypT0)

não foram incluídos no sistema e nem na sobrevida. Neste estudo, incluiu-se a categoria ypT0, e adicionamos os casos ypT0N0 junto ao estágio ypTNM I, assim como realizado em outras análises.^{99, 108, 109} Frente a essa limitação e a ausência de como categorizar esses pacientes, os estudos acabam recorrendo a adaptações, incluindo propostas de um ypTNM modificado.^{99, 108, 109} Nesse sentido, um estudo multicêntrico conduzido por X Lin *et al.* buscaram desenvolver e validar uma proposta de estágio que supera algumas das limitações vistas no atual ypTNM. Para tal, foram incluídos somente casos com adenocarcinoma gástrico ou de JEG (*Siewert* II ou III) localmente avançados que receberam quimioterapia neoadjuvante (sem radioterapia), e gastrectomia R0 com linfadenectomia D2. A versão modificada (m-ypTNM) apresentada pelos autores teve como vantagens a inclusão do ypT0, discriminando melhor os estádios I e II comparado ao ypTNM da AJCC, além de subdividir o estágio III em dois grupos (IIIA e IIIB) com sobrevida distintas, uma vez que esse grupo na versão tradicional acaba sendo uma categoria muito ampla. A taxa de SG em 5 anos para o m-ypTNM estádios I, II, IIIA e IIIB foi de 89%, 71%, 42% e 10%, respectivamente, em comparação com 82%, 65% e 29% para os estágios I, II, e III do ypTNM da AJCC, respectivamente.¹⁰⁸ Interessante, os autores mostraram adicionalmente que a omissão da resposta tumoral no ypTNM modificado não limitou seu poder prognóstico, pois o TRG não foi fator independente associado à sobrevida, e pacientes com tumores mais responsivos não tiveram melhor sobrevida do que pacientes com tumores menos responsivos quando subdivididos por estágios.¹⁰⁸

Limitações do estudo e Considerações metodológicas

Algumas limitações no presente trabalho devem ser consideradas. Trata-se de um estudo unicêntrico, e número pequeno de pacientes limita algumas análises. Não se avaliou a influência dos esquemas de QT pré-operatória e do estágio clínico (cTNM) na sobrevida. Ainda, não foi também considerada o tipo de terapia adjuvante usada, a qual pode ter

influência na sobrevivência pela administração de diferentes regimes com diferentes esquemas. Além disso, como a cRP foi um evento pouco frequente e a ausência de resposta comum em muitos casos, assim como outros trabalhos os pacientes foram agrupados em “respondedores” e “não-respondedores”, de acordo com as categorias do TRG. Deste modo, apesar do TRG não se associar à sobrevida no presente estudo, não foi possível determinar se aqueles que atingem a cRP teriam benefício adicional na sobrevida. Não se avaliou também o valor da QT pós-operatória em “respondedores” e “não-respondedores”. Em estudo recente conduzido no Reino Unido envolvendo 333 pacientes com CG, observou-se que apenas os “respondedores” ao tratamento neoadjuvante obtiveram vantagem na sobrevida com a administração da QT adjuvante com o mesmo regime do MAGIC, e houve evidências de dano potencial aos “não-respondedores” em termos de QT e morbidade.⁹⁸

Em relação ao risco de viés, algumas medidas foram tomadas visando garantir a validação do estudo. Para uma avaliação confiável da sobrevida e de outras variáveis cirúrgicas relacionadas ao prognóstico, consideram-se elegíveis apenas os pacientes submetidos à gastrectomia potencialmente curativa. O número médio de LNs dissecados foi alto (40,7 LNs), atestando a alta qualidade da cirurgia e avaliação patológica. Além disso, a adoção da solução de *Carnoy* na instituição como solução reveladora de LNs salienta o baixo risco de subestadiamento, já que comparada ao formol o número de LNs obtidos na fixação do tecido com *Carnoy* é significativamente maior.^{76, 77, 102} Além disso, não foram incluídos pacientes submetidos à quimioterapia de conversão, uma vez que a proposta desta é diferente da quimioterapia neoadjuvante ou periperatória, além do paciente ser inicialmente não-ressecável.¹¹⁰

Para assegurar uma avaliação histopatológica adequada, conforme detalhado na metodologia, a instituição segue um rigoroso protocolo de avaliação dos espécimes cirúrgicos pelo Laboratório de Anatomia Patológica, que preconiza a inclusão de todo o leito da lesão

macroscopicamente visível. Isso é recomendado porque pequenos infiltrados tumorais residuais na periferia, que é um achado frequente, não podem ser detectados quando o leito tumoral não está totalmente incluído para análise histopatológica. No caso dos LNs, além do uso da solução reveladora, os casos que ainda assim apresentam menos de 16 LNs resgatados há como conduta a inclusão de todo o tecido adiposo remanescente das cadeias linfonodais dissecadas, para busca de estruturas diminutas ocasionalmente não identificadas macroscopicamente, ou mesmo realização de IHQ para pesquisa de células tumorais ocultas em casos selecionados.⁵⁷

Para garantir uma avaliação mais criteriosa da resposta, as células tumorais presentes no estômago e nos LNs foram determinadas em porcentagem, e posteriormente discriminadas em grupos. Assim, os resultados podem ser transponíveis para qualquer um dos TRGs atuais, ou mesmo servir para o desenvolvimento de outras classificações. Os resultados foram apresentados categoricamente, o que torna a análise facilmente reproduzível e com menor risco de discordância entre examinadores. Apresentamos ainda outras informações em relação ao leito tumoral pós-tratamento, como detalhes em relação à presença de mucina, necrose, calcificação, estroma e infiltrado inflamatório. Embora devido ao número restrito de pacientes não tenha sido possível realizar análises mais detalhadas com subgrupos, é importante reconhecê-las para investigação futuras, pois em tumores como colorretal pós-QT algumas dessas características apresentam relação com a resposta local.⁵⁵

Complementarmente, para incrementar a avaliação do status dos LNs, examinou-se também os pacientes para a categoria ypN em relação a presença ou ausência de regressão histopatológica como determinante de resposta linfonodal, o que é mais confiável do que a definição de resposta baseada no *downstaging* linfonodal utilizando de referência inicial o estágio clínico por exames de imagem (cN+ para ypN0).⁶⁴

Ademais, essa pesquisa foi conduzida em um centro público de alto volume, especializado no tratamento do câncer.¹¹ Todos os pacientes foram operados por cirurgiões especialistas, altamente treinados no tratamento do CG.

Considerações finais

Indubitavelmente, a diversidade dos sistemas de classificação encontrados na literatura dificulta a interpretação e generalização de resultados, tornando redundantes as comparações entre estudos. Deste modo, revisar esses sistemas com o objetivo de chegar a um consenso sobre qual deles tem potencial para se tornar o padrão internacional ou, alternativamente, lançar um novo sistema para esse fim, seria a primeira etapa necessária para definir o real papel prognóstico da resposta patológica à terapia. O número de categorias desse sistema também é algo que demanda reavaliação no caso do CG, assim como a definição do que seriam os “respondedores” e “não-respondedores”, já que seja o sistema TRG utilizado de 4 ou mais categorias, ao final os pacientes são definidos quase sempre em dois grupos de resposta. Por conseguinte, o ideal seria que, independentemente do sistema TRG adotado, a porcentagem de tumor residual na peça fosse relatada juntamente ao laudo.

Ainda, existem poucas recomendações publicadas para o manuseio de peças de ressecção cirúrgica, critérios de inclusão/amostragem, destacando a demanda pela implementação de uma padronização neste campo. Alguns autores consideram os protocolos de processamento padrão usados para casos de rotina como apropriados se o tumor for macroscopicamente visível. No entanto, há um consenso que se o tumor viável não for macroscopicamente evidente, deve ser realizada a inclusão de toda a área suspeita.^{64, 104, 111}

O principal aspecto discutido sobre o tratamento pré-operatório ainda se refere à relação entre a melhora do prognóstico de acordo com a resposta à terapia. A base teórica da correlação entre a resposta patológica e a sobrevida é que a resposta tumoral sistêmica é

semelhante à resposta local.⁹³ No entanto, não encontramos associação significativa da resposta tumoral local no estômago com a sobrevida, e nem da resposta local com a resposta observada nos LNs, conforme também observados em resultados de outros estudos.^{62, 66, 103} Uma vez que a resposta local nem sempre é acompanhada da resposta nos LNs, podemos ver nos ensaios que um regime pode ser superior em atingir o ypT0, entretanto não em alcançar o ypN0. Como visto, por exemplo, no estudo FLOT4, onde embora o FLOT tenha sido significativamente superior em relação à taxa de cRP, não há diferença entre os grupos em relação a taxa de ypN0 (sendo de 53% no grupo ECF/ECX e de 58% no braço FLOT), destacando que os grupos também eram inicialmente equivalentes em relação a taxa de cN0.³⁷

Assim, uma vez que a presença de metástase nos LNs é considerada um dos fatores prognósticos mais importantes após a ressecção curativa no CG, e o acometimento linfonodal mais intimamente associado às micrometástases do que o tumor primário, parece sensato que avaliar a resposta do LN pode ser mais preciso para prever os benefícios do tratamento neoadjuvante. No entanto, ao explorar um regime de QT mais promissor, os ensaios clínicos têm usado o TRG como desfecho. Para tê-lo com desfecho adequado, além da padronização de todos os aspectos anteriormente mencionados, seria prudente determinar o papel factual do TRG na sobrevida – o que vimos ser ainda bastante questionável.

Superar esses obstáculos para gerar dados confiáveis será ainda uma árdua tarefa, principalmente no caso da inclusão da resposta linfonodal como parâmetro prognóstico de desfecho nos estudos. Já que além das limitações já reconhecidas em relação ao TRG, haveria uma preocupação adicional que se refere à inadequada dissecação linfonodal na cirurgia, seguida da busca de LNs na peça. Se estabelecer uma avaliação adequada no leito tumoral já é uma contrariedade, alcançar uma padronização na avaliação dos LNs é algo muito mais complexo e trabalhoso, uma vez que envolve além das questões inerentes à avaliação histopatológica e disponibilidade de uma equipe dedicada no exame macroscópico, aspectos

relacionados ao treinamento e experiência da equipe cirúrgica na realização de uma adequada linfadenectomia. Sabe-se que essa não é uma realidade que se estende a todos os centros, visto o baixo rendimento de LNs descrito em alguns trabalhos que envolvem CG, assim como nos próprios ensaios clínicos previamente citados.

Portanto, definir esses parâmetros permanece sendo essencial para gerar dados confiáveis sobre o impacto da resposta histológica à terapia na sobrevida, e assim alcançar um consenso do que seria ideal utilizar como marcador morfológico prognóstico, o que também deve ser parte integrante dos sistemas de estágio – visto que a interpretação bruta do TNM não é a mesma para um paciente com QT prévia comparado ao paciente submetido à cirurgia de princípio.^{108, 112} Isso poderia ajudar na tomada de decisão clínica, influenciar estratégias cirúrgicas, terapia adjuvante pós-operatória, e a necessidade ou não de intensificar a vigilância durante o seguimento. Pois embora o TRG seja considerado útil para fornecer informações sobre a resposta local à QT pré-operatória, não há consenso sobre como a terapia adjuvante deve ser guiada pelo TRG. Alguns centros defenderiam a terapia adjuvante com base na resposta do paciente à terapia pré-operatória (45%), enquanto outros não usariam as informações de resposta (54,5%).⁶⁴

Em síntese, demonstrou-se no presente estudo que os pacientes com maior taxa tumoral nos LNs após QT tiveram pior sobrevida, além de características relacionadas à pior prognóstico. Assim, apesar do TRG fundamentar seu papel como parâmetro descritivo que reflete o grau de regressão do tumor, o efeito prognóstico adverso das metástases linfonodais foi mantido independentemente da resposta do tumor primário ao tratamento. Deste modo, a avaliação dos LNs após QT pré-operatória demonstrou ser mais importante na identificação de pacientes com pior prognóstico e, portanto, pode ser um importante substituto para prever sobrevida do que a abordagem atual restrita somente ao leito primário, podendo potencialmente direcionar as decisões de manejo clínico naqueles de maior risco de recidiva,

para os quais a terapia adjuvante e/ou acompanhamento intensificado provavelmente se justifica.

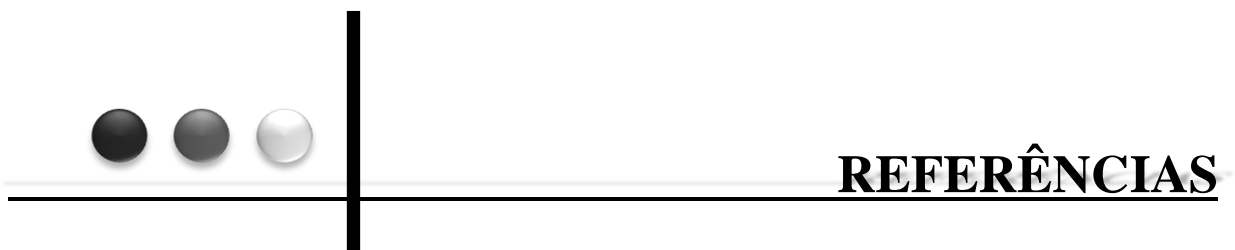


CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Nas condições de realização do presente estudo, pode-se concluir que:

- A taxa de tumor residual nos LNs foi o principal fator prognóstico em pacientes com câncer gástrico após quimioterapia.
- A taxa de tumor nos LNs foi um fator independente associado à SLD e SG, enquanto a regressão no tumor primário não apresentou impacto na sobrevida.
- Os pacientes com Menor-TuLN associaram-se às características patológicas de melhor prognóstico, tais como redução do estadiamento (ypT e ypTNM) e menor invasão angiolinfática e perineural.
- Não se observou diferença significativa nas características patológicas entre os casos com RP (+) e RP (-).
- A resposta patológica no tumor primário não se associou à resposta nos LNs.
- Pacientes com redução de estágio para ypN0 (casos ypN0r+) tem sobrevida equivalente aos pacientes ypN0 sem sinais de regressão (casos ypN0r-).



REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249.
2. Santos MdO, Lima FCdSd, Martins LFL, et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2023;69.
3. Fukayama M, Rugge M, Washington MK. Tumours of the stomach. In: *Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours*. Lyon, France: IARC Press, 2019.
4. Ramos M, Ribeiro Junior U, Viscondi JKY, et al. Risk factors associated with the development of gastric cancer - case-control study. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2018;64:611-619.
5. Correa P. Gastric neoplasia. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:463-70.
6. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer 2017.
7. JGCA. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021;24:1-21.
8. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-49.
9. BARCHI LC, RAMOS MFKP, DIAS AR, et al. II BRAZILIAN CONSENSUS ON GASTRIC CANCER BY THE BRAZILIAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION. ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)* 2020;33.
10. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World journal of gastroenterology* 2006;12:354-362.

11. Ramos M, Pereira MA, Yagi OK, et al. Surgical treatment of gastric cancer: a 10-year experience in a high-volume university hospital. *Clinics (Sao Paulo)* 2018;73:e543s.
12. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet* 2020;396:635-648.
13. Marrelli D, Polom K, de Manzoni G, et al. Multimodal treatment of gastric cancer in the west: Where are we going? *World journal of gastroenterology* 2015;21:7954-7969.
14. Ramos M, Pereira MA, Amorim LC, et al. Gastric cancer molecular classification and adjuvant therapy: Is there a different benefit according to the subtype? *J Surg Oncol* 2020;121:804-813.
15. Pereira MA, Ramos M, Faraj SF, et al. Clinicopathological and prognostic features of Epstein-Barr virus infection, microsatellite instability, and PD-L1 expression in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2018.
16. Ramos M, Pereira MA, Dias AR, et al. Laparoscopic gastrectomy for early and advanced gastric cancer in a western center: a propensity score-matched analysis. *Updates Surg* 2021.
17. Dias AR, Jacob CE, Ramos M, et al. Laparoscopic D2 Gastrectomy for Gastric Cancer: Mid-Term Results and Current Evidence. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019;29:495-502.
18. Agnes A, Biondi A, Laurino A, et al. Global updates in the treatment of gastric cancer: a systematic review. Part 1: staging, classification and surgical treatment. *Updates Surg* 2020;72:341-353.
19. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2016;27:v38-v49.
20. Ramos M, de Castria TB, Pereira MA, et al. Return to Intended Oncologic Treatment (RIOT) in Resected Gastric Cancer Patients. *J Gastrointest Surg* 2019.

21. Samalin E, Ychou M. Neoadjuvant therapy for gastroesophageal adenocarcinoma. *World J Clin Oncol* 2016;7:284-92.
22. Kodera Y. Neoadjuvant chemotherapy for gastric adenocarcinoma in Japan. *Surg Today* 2017;47:899-907.
23. Coccolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg* 2018;51:120-127.
24. Xiong BH, Cheng Y, Ma L, et al. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest* 2014;32:272-84.
25. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
26. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2721-7.
27. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. 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;28:5210-8.
28. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21.
29. Terashima M, Yoshikawa T, Boku N, et al. Current status of perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer and JCOG perspectives. *Jpn J Clin Oncol* 2020;50:528-534.

30. Tokunaga M, Sato Y, Nakagawa M, et al. Perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer in Japan: current and future perspectives. *Surg Today* 2020;50:30-37.
31. Yoshikawa T, Nakamura K, Tsuburaya A, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 (S) and cisplatin (P) followed by D3 gastrectomy for gastric cancer (GC) with extensive lymph node metastasis (ELM): Survival results of JCOG0405. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:70-70.
32. Tsuburaya A, Nagata N, Cho H, et al. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:1309-14.
33. Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, et al. Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210). *J Surg Oncol* 2013;107:741-5.
34. Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, et al. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial. *Ann Surg Oncol* 2014;21:213-9.
35. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial. *The Lancet Oncology* 2017;18:357-370.
36. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet* 2019;393:1948-1957.

37. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:1697-1708.
38. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *New England Journal of Medicine* 2001;345:725-730.
39. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-8.
40. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Annals of Surgical Oncology* 2017;24:2252-2258.
41. Westerhoff M, Osecky M, Langer R. Varying practices in tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant therapy: results of an international survey. *Mod Pathol* 2020;33:676-689.
42. Tong Y, Liu D, Zhang J. Connection and distinction of tumor regression grading systems of gastrointestinal cancer. *Pathol Res Pract* 2020;216:153073.
43. Mirza A, Naveed A, Hayes S, et al. Assessment of Histopathological Response in Gastric and Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma following Neoadjuvant Chemotherapy: Which Scoring System to Use? *ISRN Pathology* 2012;2012:1-8.

44. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:1005-1020.
45. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:1286-1312.
46. Wang FH, Zhang XT, Li YF, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021. *Cancer Commun (Lond)* 2021.
47. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. *J Gastric Cancer* 2019;19:1-48.
48. Kurokawa Y, Shibata T, Sasako M, et al. Validity of response assessment criteria in neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer (JCOG0507-A). *Gastric Cancer* 2014;17:514-21.
49. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
50. Burgart LJ, Chopp WV, Jain D. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach. College of American Pathologists (CAP) 2022;Version: 4.2.1.1.
51. Nakamura K, Kuwata T, Shimoda T, et al. Determination of the optimal cutoff percentage of residual tumors to define the pathological response rate for gastric cancer treated with preoperative therapy (JCOG1004-A). *Gastric Cancer* 2015;18:597-604.
52. Ninomiya Y, Yanagisawa A, Kato Y, et al. Histological indications of a favorable prognosis with far-advanced gastric carcinomas after preoperative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125:699-706.

53. Thies S, Langer R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Front Oncol* 2013;3:262.
54. Tsekrekos A, Detlefsen S, Riddell R, et al. Histopathologic tumor regression grading in patients with gastric carcinoma submitted to neoadjuvant treatment: results of a Delphi survey. *Hum Pathol* 2019;84:26-34.
55. Pereira MA, Dias AR, Faraj SF, et al. One-level step section histological analysis is insufficient to confirm complete pathological response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2017.
56. Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Virchows Arch* 2018;472:175-186.
57. Pereira MA, Ramos MFKP, Dias AR, et al. Detection of occult lymph node tumor cells in node-negative gastric cancer patients. *Arq Bras Cir Dig* 2017;30:30-34.
58. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680-6.
59. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14:101-12.
60. Ou GF, Wang M, Wang LH, et al. Relation between pathologic tumor response to preoperative radiotherapy and the prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2003;25:278-81.
61. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003;98:1521-30.
62. Blackham AU, Greenleaf E, Yamamoto M, et al. Tumor regression grade in gastric cancer: Predictors and impact on outcome. *J Surg Oncol* 2016;114:434-9.

63. Mokadem I, Dijksterhuis WPM, van Putten M, et al. Recurrence after preoperative chemotherapy and surgery for gastric adenocarcinoma: a multicenter study. *Gastric Cancer* 2019.
64. Noble F, Lloyd MA, Turkington R, et al. Multicentre cohort study to define and validate pathological assessment of response to neoadjuvant therapy in oesophagogastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 2017;104:1816-1828.
65. Fareed KR, Al-Attar A, Soomro IN, et al. Tumour regression and ERCC1 nuclear protein expression predict clinical outcome in patients with gastro-oesophageal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2010;102:1600-7.
66. Fareed KR, Ilyas M, Kaye PV, et al. Tumour regression grade (TRG) analyses in patients with resectable gastro-oesophageal adenocarcinomas treated with platinum-based neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2009;55:399-406.
67. Tong Y, Zhu Y, Zhao Y, et al. Tumor Regression Grade Predicts Survival in Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma Patients with Lymph Node Metastasis. *Gastroenterol Res Pract* 2020;2020:3435673.
68. Fujitani K, Mano M, Hirao M, et al. Posttherapy nodal status, not graded histologic response, predicts survival after neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1936-43.
69. Mansour JC, Tang L, Shah M, et al. Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2007;14:3412-8.
70. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Predictors of overall and recurrence-free survival after neoadjuvant chemotherapy for gastroesophageal adenocarcinoma: Pooled analysis of individual patient data (IPD) from randomized controlled trials (RCTs). *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1550-1558.

71. Becker K, Reim D, Novotny A, et al. Proposal for a multifactorial prognostic score that accurately classifies 3 groups of gastric carcinoma patients with different outcomes after neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Ann Surg* 2012;256:1002-7.
72. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg* 2005;242:684-92.
73. Philippron A, Bollschweiler E, Kunikata A, et al. Prognostic Relevance of Lymph Node Regression After Neoadjuvant Chemoradiation for Esophageal Cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016;28:549-558.
74. Hoff PMG, Estevez Diz MDP, Testa L. *Manual de Condutas em Oncologia - ICESP*. São Paulo: Atheneu, 2018.
75. Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017;20:1-19.
76. Dias AR, Pereira MA, Mello ES, et al. Carnoy's solution increases the number of examined lymph nodes following gastrectomy for adenocarcinoma: a randomized trial. *Gastric Cancer* 2016;19:136-42.
77. Pereira MA, Dias AR, Faraj SF, et al. Carnoy's solution is an adequate tissue fixative for routine surgical pathology, preserving cell morphology and molecular integrity. *Histopathology* 2015;66:388-97.
78. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-6.

79. Fernández-Aceñero MJ, Granja M, Sastre J, et al. Prognostic significance of tumor regression in lymph nodes after neoadjuvant therapy for rectal carcinoma. *Virchows Arch* 2016;468:425-30.
80. Newman LA, Pernick NL, Adsay V, et al. Histopathologic Evidence of Tumor Regression in the Axillary Lymph Nodes of Patients Treated With Preoperative Chemotherapy Correlates With Breast Cancer Outcome. *Annals of Surgical Oncology* 2003;10:734-739.
81. Tominaga T, Akiyoshi T, Yamamoto N, et al. Prognostic value of metastatic lymph node regression grade after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Surgery* 2019;166:1061-1067.
82. Mirbagheri N, Kumar B, Deb S, et al. Lymph node status as a prognostic indicator after preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Colorectal Disease* 2014;16:O339-O346.
83. Szor DJ, Roncon Dias A, Pereira MA, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients who underwent potentially curative resection for gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2018.
84. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
85. Doyle DJ, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). StatPearls. Treasure Island FL: StatPearls Publishing LLC., 2017.
86. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery* 2004;240:205-213.

87. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
88. Pelc Z, Skórzewska M, Rawicz-Pruszyński K, et al. Lymph Node Involvement in Advanced Gastric Cancer in the Era of Multimodal Treatment-Oncological and Surgical Perspective. *Cancers (Basel)* 2021;13.
89. Bollschweiler E, Hölscher AH, Metzger R, et al. Prognostic Significance of a New Grading System of Lymph Node Morphology After Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery* 2011;92:2020-2027.
90. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1607-1616.
91. Tahara T, Shibata T, Okubo M, et al. Histological evaluations of primary lesions are independently associated with prognosis in patients with gastric cancer who receive neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Lett* 2017;13:4892-4896.
92. Schmidt T, Sicic L, Blank S, et al. Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2014;110:1712-20.
93. Li Z, Shan F, Wang Y, et al. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: A meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0189294.
94. Reim D, Gertler R, Novotny A, et al. Adenocarcinomas of the esophagogastric junction are more likely to respond to preoperative chemotherapy than distal gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2108-18.

95. Lorenzen S, Blank S, Lordick F, et al. Prediction of response and prognosis by a score including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2119-27.
96. Zhu Y, Sun Y, Hu S, et al. Comparison of five tumor regression grading systems for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study of 192 cases from National Cancer Center in China. *BMC Gastroenterol* 2017;17:41.
97. Pereira MA, Ramos M, Dias AR, et al. Expression Profile of Markers for Targeted Therapy in Gastric Cancer Patients: HER-2, Microsatellite Instability and PD-L1. *Mol Diagn Ther* 2019;23:761-771.
98. Saunders JH, Bowman CR, Reece-Smith AM, et al. The role of adjuvant platinum-based chemotherapy in esophagogastric cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy prior to definitive surgery. *J Surg Oncol* 2017;115:821-829.
99. Zhu K, Jin H, Zhang Q, et al. ypT0 gastric carcinoma after preoperative chemotherapy: a unique status according to AJCC 8(th) edition cancer staging system. *Transl Cancer Res* 2020;9:7384-7393.
100. Son S-M, Woo CG, Kim DH, et al. Distinct tumor immune microenvironments in primary and metastatic lesions in gastric cancer patients. *Scientific Reports* 2020;10:14293.
101. Coimbra BC, Pereira MA, Cardili L, et al. PD-L1 Expression in Gastric Cancer: Correlation Between the Primary Site and Metastatic Lymph Node. *Journal of the American College of Surgeons* 2021;233:S251-S252.
102. Dias AR, Pereira MA, de Mello ES, et al. Lymph Node Yield After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer Specimens: A Randomized Trial Comparing Two Fixatives. *Dis Colon Rectum* 2018;61:888-896.

103. Bausys A, Senina V, Luksta M, et al. Histologic Lymph Nodes Regression after Preoperative Chemotherapy as Prognostic Factor in Non-metastatic Advanced Gastric Adenocarcinoma. *J Cancer* 2021;12:1669-1677.
104. Urakawa S, Makino T, Yamasaki M, et al. Lymph Node Response to Neoadjuvant Chemotherapy as an Independent Prognostic Factor in Metastatic Esophageal Cancer. *Ann Surg* 2021;273:1141-1149.
105. Reim D, Novotny A, Friess H, et al. Significance of tumour regression in lymph node metastases of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinomas. *J Pathol Clin Res* 2020;6:263-272.
106. Zhu YL, Sun YK, Xue XM, et al. Unnecessity of lymph node regression evaluation for predicting gastric adenocarcinoma outcome after neoadjuvant chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol* 2019;11:48-58.
107. Martin-Romano P, Sola JJ, Diaz-Gonzalez JA, et al. Role of histological regression grade after two neoadjuvant approaches with or without radiotherapy in locally advanced gastric cancer. *British Journal of Cancer* 2016;115:655-663.
108. Lin JX, Yoon C, Desiderio J, et al. Development and validation of a staging system for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy and gastrectomy with D2 lymphadenectomy. *Br J Surg* 2019;106:1187-1196.
109. Li Z, Wang Y, Shan F, et al. ypTNM staging after neoadjuvant chemotherapy in the Chinese gastric cancer population: an evaluation on the prognostic value of the AJCC eighth edition cancer staging system. *Gastric Cancer* 2018;21:977-987.
110. Ramos M, Pereira MA, Charruf AZ, et al. CONVERSION THERAPY FOR GASTRIC CANCER: EXPANDING THE TREATMENT POSSIBILITIES. *Arq Bras Cir Dig* 2019;32:e1435.

111. Lam AK, Bourke MJ, Chen R, et al. Dataset for the reporting of carcinoma of the esophagus in resection specimens: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum Pathol* 2021;114:54-65.
112. Li Z, Wang Y, Ying X, et al. Different prognostic implication of ypTNM stage and pTNM stage for gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *BMC Cancer* 2019;19:80.



ANEXOS

8. ANEXOS

Anexo A. Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa Institucional – ICESP / HCFMUSP.

	INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO Octávio Frias de Oliveira Secretaria de Estado da Saúde Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	
---	---	---

São Paulo, 29 de Julho de 2013

Registro: NP 416/13

Ref. Solicitação de execução de estudo: *Avaliação de presença de Metástases/Micrometástases/Células neoplásicas em linfonodos provenientes de pacientes de Câncer Gástrico por RT-PCR, utilizando os biomarcadores CEA e CK-20: Estudo comparativo frente à avaliação morfológica convencional e imuno-histoquímica com AE 1/3.*

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Júnior

CONSIDERAÇÕES

Estudo será dividido em duas fases, primeira fase será avaliada retrospectivamente 40 casos de espécimes de gastrectomia e linfonodos totalmente incluídos para exame histológico, na segunda fase serão analisados prospectivamente 30 pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico submetido à gastrectomia (total ou parcial) com linfadenectomia estendida (D2). Estudo com finalidade regular com solicitação de agência de fomento para Auxílio Regular.

RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

Antes do início dos procedimentos relacionados ao estudo:


- Iniciar as atividades do estudo somente após aprovação/ciência do Comitê de Ética em Pesquisa para execução no ICESP segundo a Res. 466/12;
- Após aprovação do CEP, fornecer cópia da Carta de Aprovação e Relatório Semestral com ciência do CEP ao NP-ICESP;
- Enviar Publicação dos resultados do estudo;
- Enviar o orçamento da FAPESP após aprovação;
- Enviar mensalmente as listas de pacientes incluídos no estudo;

Informamos que sua solicitação foi DEFERIDA.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff
Diretor Geral em Exercício

Prof. Dr. Paulo M. G. Hoff
Diretor Geral em Exercício
ICESP

			
---	---	---	---

Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cinquenta e Cinco - São Paulo - SP - 01246-000 - Tel. 11 3093 2000 - www.icesp.org.br
NP – ICESP versão 26.01.2012

Anexo B. Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Registro na Plataforma Brasil.

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE METÁSTASES/MICROMETÁSTASES/CÉLULAS NEOPLÁSICAS EM LINFONODOS PROVENIENTES DE PACIENTES DE CÂNCER GÁSTRICO POR RT-PCR, UTILIZANDO OS BIOMARCADORES CEA E CK-20: ESTUDO COMPARATIVO FRENTE À AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA CONVENCIONAL E IMUNO-HISTOQUÍMICA COM AE 1/3.	
Pesquisador: Ulysses Ribeiro Junior	
Área Temática:	
Versão: 3	
CAAE: 19912713.2.0000.0085	
Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA	
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio	
DADOS DO PARECER	
Número do Parecer: 797.443	
Data da Relatoria: 03/09/2014	
Apresentação do Projeto:	
O Projeto de pesquisa esta apresentado de forma clara e procura atender a necessidade de adicionar uma maior consistência na avaliação do comprometimento linfonodal nas neoplasias malignas do estômago. Na atual versão o Pesquisador realizou alterações nos critérios de inclusão e exclusão.	
Objetivo da Pesquisa:	
Este projeto tem como objetivo central a avaliação do impacto do uso de diferentes métodos de avaliação da presença metástases / micrometástases / células neoplásicas em linfonodos provenientes de pacientes submetidos à gastrectomia (parcial ou total) através da reação de PCR-RT, utilizando os marcadores CEA e CK-20.	
Avaliação dos Riscos e Benefícios:	
Riscos:	
O participante de pesquisa não será submetido a nenhum procedimento fora da rotina, apenas uma coleta de sangue periférico será realizada antes da cirurgia, o que poderá ocorrer dor pela picada da agulha e formação de um hematoma (mancha roxa) no braço, na região da coleta.	
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	
<small>Página 01 de 02</small>	

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 797.443

Benefícios:

Não há benefício imediato para o participante de pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As alterações nos critérios de inclusão e exclusão foram adequadamente justificadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE se mantém adequado em consideração as alterações nos critérios de inclusão e exclusão

Recomendações:

Não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto sem pendências éticas

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado

SAO PAULO, 19 de Setembro de 2014

Assinado por:
Roger Chammas
(Coordenador)

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: oep.fm@usp.br

Anexo C. Certificado do Prêmio “Melhor Tema Livre - 2º Lugar” - XIV Congresso Brasileiro de Cirurgia Oncológica, no evento XIV Congresso Brasileiro de Cirurgia Oncológica – CBCO, 2019.



Anexo D. Certificado Tema Livre CBCD “Menção Honrosa” – XVIII Semana Brasileira do Aparelho Digestivo – SBAD, 2019.



Anexo E. Artigo Publicado









Pereira MA, Ramos M, Dias AR, *et al.* Lymph node regression after neoadjuvant chemotherapy: A predictor of survival in gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 2019. DOI:10.1002/jso.25785

Received: 30 October 2019 | Accepted: 17 November 2019
DOI: 10.1002/jso.25785

RESEARCH ARTICLE

WILEY

Lymph node regression after neoadjuvant chemotherapy: A predictor of survival in gastric cancer

Marina Alessandra Pereira MSc  | Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos PhD  |
Andre Roncon Dias PhD  | Leonardo Cardili MD  | Renan Ribeiro e Ribeiro MD  |
Amir Zeide Charruf MD | Tiago Biachi de Castria PhD  | Bruno Zilberstein PhD  |
Ivan Ceconello PhD | Venancio Avancini Ferreira Alves PhD | Ulysses Ribeiro Jr. PhD  |
Evandro Sobroza de Mello PhD

Instituto do Cancer, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Correspondence:
Marina Alessandra Pereira, Avenida Doutor Arnaldo, 251, Sao Paulo 01246-000, Brazil.
Email: marina.pereira@hcfm.usp.br

Abstract
Background and Objective: Neoadjuvant chemotherapy (nCMT) has been increasingly used in advanced gastric cancer (GC). However, the prognostic impact of tumor response remains unclear. This study aimed to evaluate if tumor response at the primary site and lymph nodes (LN) correlate with survival in GC patients after nCMT.
Methods: Patients with gastric adenocarcinoma treated with nCMT followed by gastrectomy were evaluated. Residual tumor was graded from 0% to 100%, defining two groups: poor (PR) and major response (MR). LN regression rate (LNRR) was determined based on tumor/fibrosis examination at each LN and a cutoff value established by receiver operating characteristic curve.
Results: Among 62 cases, 20 (32.2%) had MR and 42 (67.7%) PR. Smaller size, diffuse histology, lower ypT status and less advanced stage were associated with the MR group. Based on cutoff value of 57, 45.6% and 54.4% patients were classified as low-LNRR and high-LNRR. High-LNRR correlated with absence of venous, lymphatic and perineural invasion, and less advanced stage. Survival was equivalent between MR and PR ($P = .956$). High-LNRR had better disease-free survival (DFS) than low-LNRR ($P < .001$). In multivariate analysis, only LNRR associated with DFS.
Conclusion: High-LNRR associates with DFS in GC treated with nCMT. Response at the primary site does not correlate with survival.

KEYWORDS
gastric cancer, lymph node, neoadjuvant therapy, pathological response, tumor regression grade

1 | INTRODUCTION

Neoadjuvant chemotherapy (nCMT) followed by surgery is intended to downstage primary tumor, eliminate metastases or micrometastases, and increase the rate of complete surgical resection in advanced gastric carcinomas (GC). Since the MAGIC trial provided evidence that perioperative CMT improves overall survival, it has become increasingly used to treat advanced GC.¹⁻⁴ As nearly half of the patients is unable to tolerate adjuvant therapy after surgery, exclusive nCMT is also a good option.⁵ The effects of nCMT can be determined by histopathological investigation of the resected specimen.^{7,8} There are many tumor regression grading (TRG) systems to categorize the amount of

J Surg Oncol. 2019;1-9. | wileyonlinelibrary.com/journal/jso | © 2019 Wiley Periodicals, Inc. | 1