



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

EDUARDO MARCUCCI PRACUCHO

TRATAMENTO MULTIMODAL DO CÂNCER GÁSTRICO INSERIDO NO CENÁRIO
DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO BRASIL

CAMPINAS

2024

EDUARDO MARCUCCI PRACUCHO

TRATAMENTO MULTIMODAL DO CÂNCER GÁSTRICO INSERIDO NO CENÁRIO
DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO BRASIL

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutor em Ciências.

ORIENTADOR: LUIZ ROBERTO LOPES

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO EDUARDO MARCUCCI PRACUCHO, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. LUIZ ROBERTO LOPES.

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P881t Pracucho, Eduardo Marcucci, 1979-
Tratamento multimodal do câncer gástrico inserido no cenário do Sistema Único De Saúde do Brasil / Eduardo Marcucci Pracucho. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Luiz Roberto Lopes.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias gástricas. 2. Quimioterapia adjuvante. 3. Quimioterapia neoadjuvante. 4. Sobrevida. 5. Prognóstico. I. Lopes, Luiz Roberto, 1956-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Multimodal treatment of gastric cancer in Public Health System in Brazil

Palavras-chave em inglês:

Stomach neoplasms

Adjuvant chemotherapy

Neoadjuvant therapy

Survival analysis

Prognosis

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Luiz Roberto Lopes [Orientador]

José Barreto Campello Cavalheira

Nelson Adami Andreollo

Walmar Kerche de Oliveira

Claudia Nishida Hasimoto

Data de defesa: 21-06-2024

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <http://orcid.org/0000-0002-5195-7596>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/0633443566428048>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

ORIENTADOR: DR. LUIZ ROBERTO LOPES

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF. DR. LUIZ ROBERTO LOPES**
- 2. PROF. DR. JOSÉ BARRETO CAMPELLO CAVALHEIRA**
- 3. PROF. DR. NELSON ADAMI ANDREOLLO**
- 4. PROF. DR. WALMAR KERCHE DE OLIVEIRA**
- 5. PROF. DRA. CLAUDIA NISHIDA HASIMOTO**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/ Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 21/06/2024

DEDICATÓRIA

AO MEU DEUS, que um dia me escolheu para ser Dele e me capacitou para servir em Seu Reino. Aqui está, meu Pai, uma obra intelectual que possa ser útil no exercício da medicina em transformar caos em ordem.

AOS MEUS PAIS, que escolheram ser pais tão jovens e lutaram durante toda a minha infância e juventude para me oferecer as melhores condições de estudo, ética e amor que um filho poderia desejar.

AO MEU IRMÃO, DAVI, que além de me inspirar em meus estudos através da sua dedicação ao trabalho compõe minha trajetória de vida fazendo parte das minhas memórias de estudo quando ainda criança.

A MINHA TANISE, esposa amada mulher virtuosa que sempre me encorajou e me apoiou em todas as minhas grandes decisões da minha vida. Para você, meu amor, que me faz me sentir capaz de alcançar a Lua se eu quiser.

AOS MEUS FILHOS PIETRA E GIOVANI, faço desta tese um incentivo a vocês, por ser o primeiro doutor da nossa família e deixo algumas pegadas para que vocês possam segui-las e ultrapassá-las.

A MINHA FAMÍLIA ESTENDIDA, sogros, cunhados, primos, sobrinhos e amigos que são chegados mais que irmãos. Não quero citar o nome de ninguém para não ser injusto, mas quero dedicar este trabalho pois muitas vezes deixei de participar de momentos importantes da vida de vocês para me dedicar a esta pesquisa. Fica registrada a contribuição de vocês me perdendo pela minha ausência neste período.

AGRADECIMENTOS

AO HOSPITAL AMARAL CARVALHO por me oferecer a oportunidade de servir no cuidado de vidas tão preciosas e que me ajudaram a me tornar um profissional e uma pessoa melhores.

AO PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA CIRURGIA DA UNICAMP, pelo apoio, cuidado e suporte na jornada deste doutorado.

AO MEU ORIENTADOR, DR LUIZ ROBERTO, um homem de Deus e um professor que além de me ensinar medicina e ciência, também me mostrou como incentivar os menos experientes a trilharem o caminho do conhecimento com persistência e resiliência.

À TODOS OS MEUS COLEGAS QUE PARTICIPAM OU PARTICIPARAM DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA ABDOMINAL DO HOSPITAL AMARAL CARVALHO: Ary Prado, Celso Passeri, Joel Molan, Junea de Oliveira, Karla Tomal, Luiz Bortolai, Renato Zanatto, Walfredo Budin, pelo companheirismo e participação do desenvolvimento da minha carreira e expertise.

AO MEU ESTATÍSTICO, ANDERSON SIMIONI, que não mediu esforços para me ajudar com a tabulação dos meus dados, cálculos e explicações mesmo fora do horário comercial com prontidão e carinho.

E a todos os envolvidos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a elaboração desta tese. Muito obrigado.

EPÍGRAFE

“A virtude consiste em saber encontrar o meio-termo entre dois extremos”

Aristóteles

RESUMO

Pracucho EM. **Tratamento multimodal do câncer gástrico inserido no cenário do sistema único de saúde do Brasil.**

Introdução: A preferência pelo tratamento multimodal do câncer gástrico é consenso na literatura atual. Porém, devido às altas taxas de abandono do tratamento quimioterápico bem como a necessidade de cirurgia *upfront* em pacientes obstruídos trazem impacto nos desfechos do tratamento. Apresentamos os resultados do tratamento multimodal incluindo esquemas adjuvantes e neoadjuvantes de uma amostra de pacientes com câncer gástrico tratados com cirurgia adequada.

Objetivo: identificar vantagens e desvantagens do emprego de terapias neoadjuvantes e adjuvantes no tratamento do câncer gástrico. **Metodologia:** Este estudo de coorte retrospectivo envolveu pacientes com adenocarcinoma gástrico

localmente avançados submetidos a tratamento multimodal segundo os protocolos INT0116, CLASSIC e FLOT4-AIO e submetidos a cirurgia adequada em um único centro oncológico entre 2015 e 2020. Indivíduos com outros tipos histológicos, coto gástrico, câncer de esôfago e outros protocolos de tratamento ou estágio Ia ou IV foram excluídos. **Resultados:** O estudo incluiu 81 pacientes, divididos em três subgrupos: FLOT4 26, CLASSIC 25 e INT0116 30. A média de idade foi de 60 anos. Nos três subgrupos mais de 60% dos pacientes apresentou estágio III patológico.

Dentre os pacientes que conseguiram completar o tratamento multimodal tivemos 56% de modo que na análise dos subgrupos encontramos uma adesão de 80% para o FLOT4 neoadjuvante e 41% adjuvante, 83% para INT0116 e 52% para o grupo CLASSIC. A taxa de resposta patológica completa do grupo FLOT4 foi de 7,7%, porém a melhor sobrevida deste subgrupo não mostrou poder estatístico. Dentre os fatores prognósticos que impactaram a sobrevida global e livre de doença foram etilismo, complicações precoces, pN2 e pN3. A taxa de sobrevida global em 3 anos foi de 64,9% de modo que na análise de subgrupo, o CLASSIC apresentou melhor sobrevida (79,8%) em relação ao FLOT4 e ao INT0116 com significância estatística.

Conclusão: O câncer gástrico é uma doença multifacetada no cenário SUS com diferentes apresentações clínicas podendo ser tratada de maneiras diferentes e assim alcançar bons resultados. A estratégia de tratamento varia com a necessidade

de cirurgia *upfront* podendo se utilizar a quimioterapia adjuvante (CLASSIC trial) ou neoadjuvante (FLOT4-AIO) quando o paciente apresentar condições clínicas favoráveis. Segundo a literatura, existe ainda espaço para o INT0116 nos casos de pacientes operados inadequadamente (< 15 linfonodos dissecados). Nos casos operados adequadamente, o esquema CLASSIC apresentou melhores resultados.

Descritores: Câncer gástrico. Quimioterapia Adjuvante. Quimioterapia Neoadjuvante. Sobrevida. Fator Prognóstico.

ABSTRACT

Pracucho EM. **Multimodal treatment of gastric cancer in public health system in Brazil.**

Background: The preference for multimodal treatment of gastric cancer is a consensus in current literature. However, due to the high rates of drop out chemotherapy as well as the need for upfront surgery in gastric obstructed, this has an impact on treatment outcomes. We present the results of multimodal treatment including adjuvant and neoadjuvant regimens in a sample of patients with gastric cancer treated with appropriate surgery. **Aims:** We aimed to identify advantages and disadvantages of using neoadjuvant and adjuvant therapies in the treatment of gastric cancer. **Methodology:** This retrospective cohort study enrolled patients with locally advanced gastric adenocarcinoma treated with multimodal approach according to the INT0116, CLASSIC and FLOT4-AIO protocols and undergoing appropriate surgery at a single cancer center between 2015 and 2020. Individuals with other histological types, gastric stump, esophagus cancer and other protocols or stage Ia or IV were excluded. **Results:** The study included 81 patients, divided into three subgroups: FLOT4 26, CLASSIC 25 and INT0116 30 patients. The average age was around 60 years. In the three subgroups, over 60% of patients presented pathological stage III. Among the patients who managed to complete multimodal treatment, we had 56%, so in the subgroup analysis we had 80% completed treatment for neoadjuvant FLOT4 and 41% adjuvant, 83% for INT0116 and 52% for the CLASSIC group. The pathological complete response rate of the FLOT4 group was 7.7%, but the best survival of this subgroup did not show statistical power. Among the prognostic factors that impacted overall and disease-free survival were alcoholism, early complications post operative, pN2 and pN3. The 3-year overall survival rate was 64.9% so that in the subgroup analysis, CLASSIC presented better survival (79.8%) compared to FLOT4 and INT0116 with statistical power. **Conclusion:** Gastric cancer is a multifaceted disease in public health system scenario with different clinical presentations and can be treated in different ways and still achieve good results. The treatment strategy varies with the need for upfront surgery and adjuvant (CLASSIC trial) or neoadjuvant (FLOT4-AIO) chemotherapy

may be used when the patient presents favorable clinical conditions. According to the literature, there is still room for INT0116 in cases of inadequately operated patients (< 15 dissected lymph nodes). In cases operated properly, the CLASSIC scheme showed better results.

Keywords: Stomach Neoplasms. Chemotherapy. Adjuvant. Neoadjuvant Therapy. Survival Analysis. Prognosis.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais diferenças entre os tipos intestinais e difuso de Lauren21

Quadro 2. Padrões de linfadenectomia e níveis linfonodais correspondentes.....23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos casos de Câncer de esôfago, JEG e estômago conforme os estudos citados.....	26
Tabela 2 - Distribuição dos casos excluídos da coorte conforme o motivo.....	34
Tabela 3 - Dados clínicos de 81 pacientes com CG submetidos a tratamento multimodal.....	35
Tabela 4 - Dados cirúrgicos de 81 pacientes com CG submetidos a tratamento multimodal.....	37
Tabela 5 - Dados anatopatológicos de 81 pacientes com CG submetidos a tratamento multimodal.....	39
Tabela 6 - Variáveis relacionadas aos esquemas de quimioterapia de 81 pacientes com CG submetidos a tratamento multimodal.....	40
Tabela 7 - Distribuição das variáveis relacionadas a recidiva, SG e SLD segundo o esquema de tratamento multimodal.....	41
Tabela 8 - Distribuição da SG e segundo o esquema de tratamento multimodal.....	42
Tabela 9 - Fatores que impactaram a sobrevida global.....	43
Tabela 10 - Esquemas que impactaram a sobrevida global.....	46
Tabela 11 - Sobrevida global mediana em 36 meses por estadiamento patológico.....	46
Tabela 12 - Sobrevida livre de doença mediana em 36 meses por estadiamento patológico.....	46

Tabela 13 - Estudos fase III e dados quanto à seleção e estadiamento	49
Tabela 14 - Estudos fase III e dados quanto à completude do tratamento	50
Tabela 15 - Distribuição dos casos do grupo FLOT4-AIO conforme completude do tratamento e toxicidade.....	50
Tabela 16 - Sobrevida global em 5 anos dos estudos fase III em comparação aos dados da coorte.....	51
Tabela 17 - Sobrevida livre de doença em 3 anos dos estudos fase III em comparação aos dados da coorte.....	52
Tabela 18 - Porcentagem de casos com N+ dos estudos fase III em comparação aos dados da coorte.....	54

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma no Brasil.....19
- Figura 2** - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma na região Sudeste brasileira.....20
- Figura 3** - Linfonodos regionais segundo a JGCA.....22
- Figura 4** - Definições anatômicas dos linfonodos para-aórticos.....24

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Sobrevida global mediana em 36 meses dos subgrupos sobrepostas.....	42
Gráfico 2 - Sobrevida livre de doença mediana em 36 meses dos subgrupos sobrepostas.....	43
Gráfico 3 - Sobrevida global mediana em 36 meses do estudo.....	44
Gráfico 4 - Sobrevida global mediana em 36 meses dos subgrupos.....	44
Gráfico 5 - Sobrevida livre de doença mediana em 36 meses do estudo.....	45
Gráfico 6 - Sobrevida livre de doença mediana em 36 meses dos subgrupos.....	45
Gráfico 7 - Sobrevida global mediana em 36 meses por estadiamento patológico..	47
Gráfico 8 - Sobrevida livre de doença mediana em 36 meses por estadiamento patológico.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APAC	Autorização de Procedimentos Ambulatoriais
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CG	Câncer Gástrico
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
DM	Diabetes Mellitus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HAC	Hospital Amaral Carvalho
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
JCOG	Japan Clinical Oncology Group
JEG	Junção Esofagogástrica
JGCA	Japanese Gastric Cancer Association
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PAND	Para-Aortic Nodes Dissection
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SUS	Sistema Único de Saúde
TGI	Trato Gastrointestinal
TNT	Total Neoadjuvant Therapy
UICC	Union for International Cancer Control
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. Introdução	19
2. Objetivos	28
3. Metodologia	29
4. Análise Estatística	33
5. Resultados	34
6. Discussão	48
7. Conclusão	56
8. Referências	57
9. Anexo 1 - Parecer Consubstanciado do CEP	65

1. INTRODUÇÃO

O câncer gástrico (CG) é uma neoplasia maligna de grande relevância tanto no cenário mundial quanto no brasileiro. É a quinta causa mais incidente, a sexta mais prevalente e a quarta causa de morte por câncer no mundo (1). No Brasil, é a quarta causa mais incidente em homens e a sexta causa em mulheres (Figura 1).

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%	Homens	Mulheres	Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma no Brasil.

Fonte: Instituto Nacional de Câncer (INCA)³, 2022, p.62

No entanto, existem variações regionais na sua distribuição, principalmente decorrentes de hábitos alimentares, condições sanitárias e a prevalência da infecção do *Helicobacter pylori* (2). Por exemplo, na região Norte do Brasil, o CG ocupa a segunda causa mais incidente de câncer em homens e a quarta em mulheres (3). Já no Sudeste brasileiro, ocupa a quinta causa mais incidente entre homens e a oitava entre as mulheres (Figura 2).

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	34.470	30,1%	Homens	Mulheres	Mama feminina	39.330	32,9%
Cólon e reto	12.660	11,1%			Cólon e reto	13.440	11,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	7.640	6,7%			Glândula tireoide	7.700	6,4%
Cavidade oral	5.830	5,1%			Traqueia, brônquio e pulmão	6.320	5,3%
Estômago	5.570	4,9%			Colo do útero	6.020	5,0%
Bexiga	4.290	3,7%			Corpo do útero	4.380	3,7%
Esôfago	3.710	3,2%			Ovário	3.430	2,9%
Laringe	3.250	2,8%			Estômago	3.380	2,8%
Linfoma não Hodgkin	2.960	2,6%			Linfoma não Hodgkin	2.780	2,3%
Sistema nervoso central	2.590	2,3%			Pâncreas	2.730	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma na região Sudeste brasileira.

Fonte: INCA³, 2022, p.111

A localização das lesões tem sofrido uma mudança na sua distribuição ao longo das últimas décadas, com um aumento estimado em 7 vezes nas porções mais proximais, em especial na região da junção esofagogástrica (JEG), em relação ao antro e ao piloro (4).

O diagnóstico continua sendo um desafio, principalmente no dia a dia dos atendimentos oncológicos do Sistema Único de Saúde (SUS), diante da ausência de sintomas na forma precoce da doença. Os sintomas mais comuns são perda ponderal e desconforto inespecífico na região superior do abdome. Quando associados a vômitos, anemia ou melena, geralmente o paciente apresenta formas avançadas da doença (5).

O padrão ouro para o diagnóstico é a endoscopia digestiva alta com biópsia da lesão tumoral (6) e dentre os tipos histológicos, o adenocarcinoma representa mais de 90% dos casos (7). No entanto, vemos que dentro deste grande grupo histológico a evolução clínica da doença se comporta de maneira heterogênea em decorrência das diferenças entre os subtipos histológicos. Segundo a classificação de Lauren (Quadro 1) temos dois tipos principais: tipo intestinal, mais relacionado com inflamações crônicas, atrofia gástrica bem como a infecção do *H. pylori*, consumo de álcool e de tabaco; e o tipo difuso que acomete mais os pacientes jovens e tem preferência pela disseminação peritoneal (8).

Característica	Intestinal	Difuso
Influência ambiental	Forte	Fraca
Idade de ocorrência (mediana)	Idosos (>60 anos)	Jovens (<50 anos)
Influência de fatores genéticos	Fraca	Forte
Razão homem/mulher	2:1	1:1
Localização predominante	Distal	Proximal
Padrão de crescimento macroscópico	Crescimento para o lúmen gástrico	Disseminação ao longo da parede gástrica
Prognóstico	Melhor	Pior

Quadro 1 - Principais diferenças entre os tipos intestinais e difuso de Lauren.

Fonte: Hoff⁸, 2023, p.187

Os resultados do tratamento deste tumor em suas fases iniciais são encorajadores, porém, uma vez que a maioria dos pacientes apresenta-se com doença avançada no momento do diagnóstico, iniciativas de grandes ressecções com linfadenectomia extendida foram realizadas nas últimas décadas na tentativa de melhorar a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de doença (SLD) (9).

A escolha do tipo de ressecção para o CG depende de sua localização e tipo histológico. Tumores do terço distal do estômago são submetidos a gastrectomia subtotal. Já a gastrectomia total é reservada para os tumores de terço proximal e médio, bem como para os casos de linite plástica. Nos casos de tumores do tipo difuso de Lauren, a margem proximal recomendada é, no mínimo, 8 cm, sendo necessária, frequentemente, a realização da gastrectomia total (10).

A cirurgia multivisceral com inclusão do baço (esplenectomia de rotina) ou do corpo e cauda do pâncreas para otimizar a linfadenectomia (principalmente dos grupos linfonodais 10 e 11 - Figura 3) já foi tema de discussão em pesquisas clínicas, não mostrando benefício na SG nem na SLD, acarretando maior morbidade e mortalidade pós-operatória (11). A esplenectomia somente deve ser indicada na presença de invasão direta do baço pelo tumor ou na presença de linfonodomegalia no hilo esplênico (12,13).

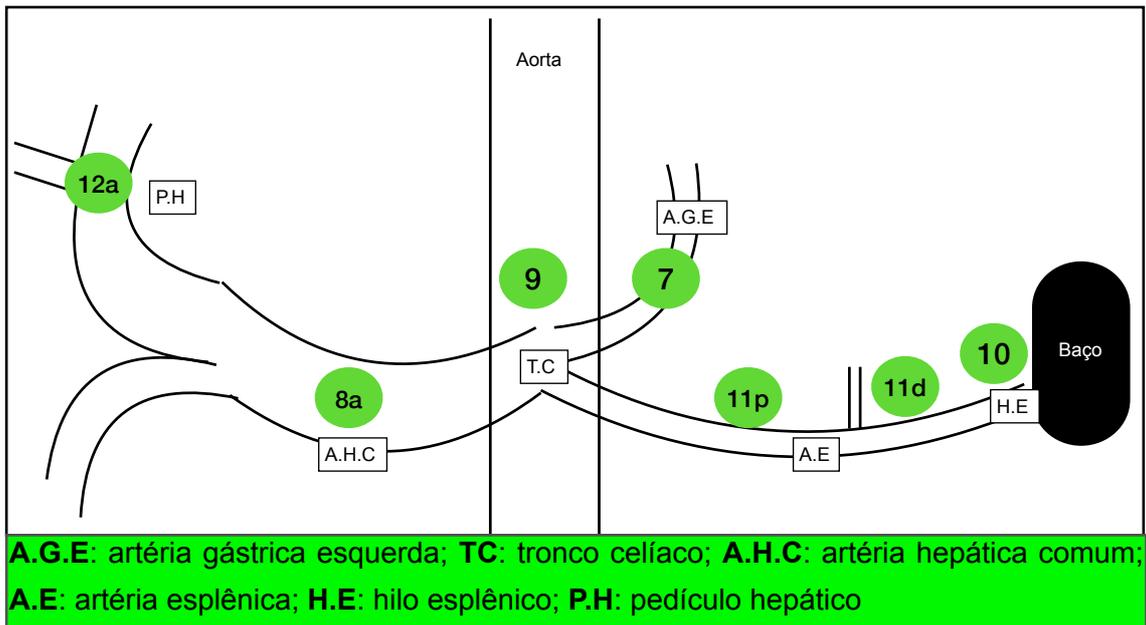


Figura 3 - Linfonodos regionais segundo a *Japanese Gastric Cancer Association (JGCA)*.

Fonte: Adaptado da JGCA¹³, 2020, p. 5

A extensão da linfadenectomia também já foi ponto de discussão com intenção de melhorar os resultados do tratamento do CG. Os tipos de linfadenectomia são classificados em D1, D2 e D3 de acordo com os níveis linfonodais descritos pela JGCA (Quadro 2).

Dissecção	Descrição	
D1	Ressecção dos linfonodos perigástricos envolvendo os níveis 1 a 7	
D1 plus	D1 + ressecção dos linfonodos dos pedículos vasculares próximos ao eixo celíaco	
	Gastrectomia subtotal 8a e 9	Gastrectomia total 8a, 9 e 11p
D2	D1 + Ressecção dos linfonodos dos pedículos vasculares do estômago	
	Gastrectomia subtotal 8a, 9, 11p e 12a	Gastrectomia total 8a, 9, 10, 11p, 11d e 12a
D3	D2 + ressecção dos linfonodos mesentéricos superiores, retropancreáticos e periaórticos	
	D2 plus 13 e 14v	PAND 16a2 e 16b1

Quadro 2 - Padrões de linfadenectomia e níveis linfonodais correspondentes.

Fonte: Adaptado da JGCA¹³, 2020, p. 6

Em particular, a linfadenectomia D3, é também chamada de linfadenectomia extendida, podendo ser entendida como D2 plus ou *Para-Aortic Nodes Dissection* - PAND (Figura 4).

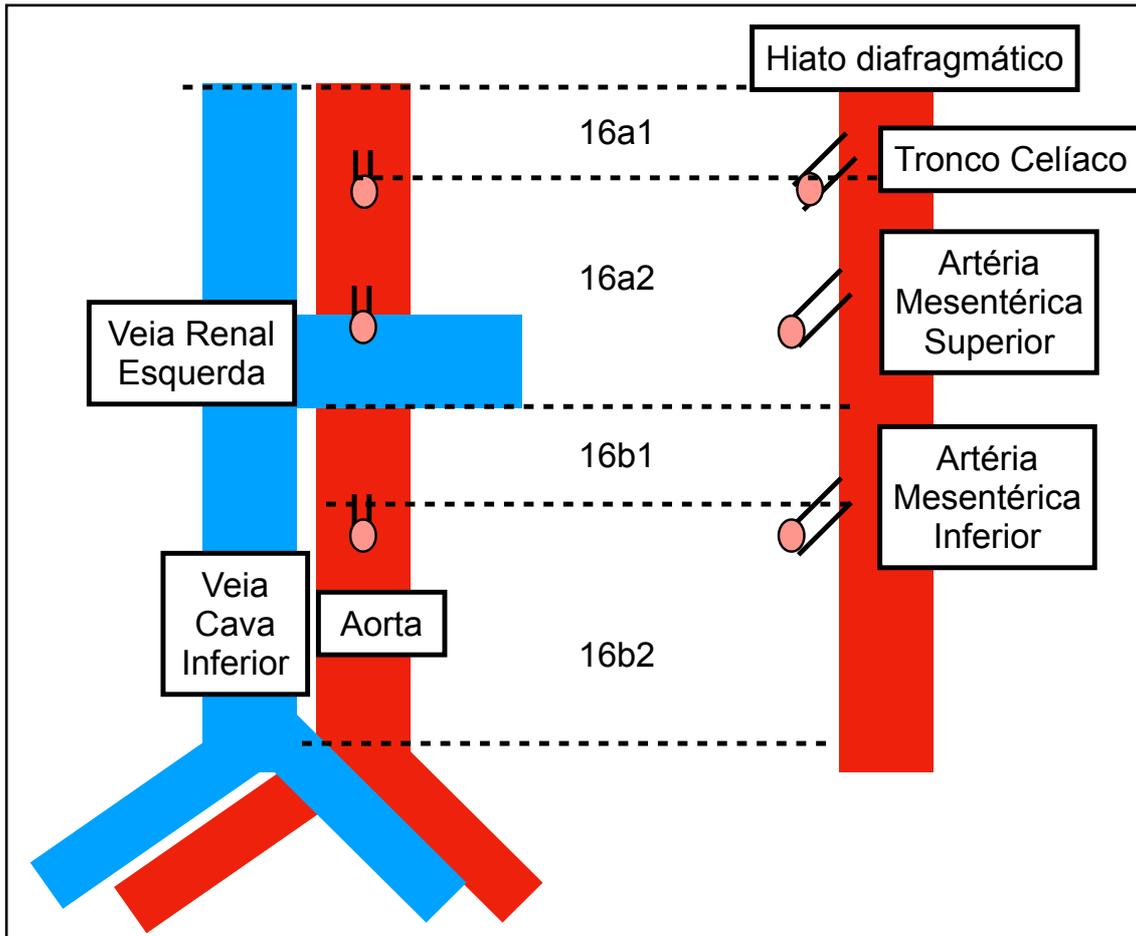


Figura 4 - Definições anatômicas dos linfonodos para-aórticos.

Fonte: Adaptado de Sano¹³, 2004, p. 3

Atualmente, a JCGA recomenda a linfadenectomia D2 para todos os casos de CG cT2-T4 ou cN+, enquanto que a D1 ou D1+ são indicadas para os tumores cT1N0. As linfadenectomias extendidas descritas anteriormente não mostraram resultados superiores a D2 em estudos anteriores do Japan Clinical Oncology Group - JCOG (14,15).

Embora a cirurgia aprimorasse a qualidade do tratamento do CG com taxas de morbimortalidade adequadas, metade dos pacientes ainda apresentavam recidiva do tumor, originando uma demanda por pesquisas sobre o tratamento multimodal para o adenocarcinoma gástrico (16).

Em 2001, o Intergroup 0116 (INT-0116) publicou o primeiro estudo que demonstrou benefício do tratamento multimodal combinando quimioterapia e radioterapia adjuvantes, mostrando um aumento da SG dos pacientes tratados em comparação ao grupo tratado apenas com cirurgia (17). A crítica

para este trabalho foi que 80% dos pacientes não foram submetidos a uma linfadenectomia adequada (D2). Outro problema foi a elevada taxa de abandono do tratamento adjuvante em virtude da toxicidade e os efeitos colaterais da combinação da quimioterapia com a radioterapia. Porém, anos mais tarde, o mesmo grupo publicou seus resultados de 10 anos de seguimento e mostraram benefícios na SG (18).

Já no Reino Unido, em 2006, os participantes do Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusion Chemotherapy (MAGIC) publicaram seus resultados relacionados ao uso de três drogas (Epirrubicina, Cisplatina e Fluorouracil) em 3 ciclos neoadjuvantes, seguidos de cirurgia e 3 ciclos adjuvantes. O racional do trabalho era baseado: no tratamento precoce de micrometástase, na redução tumoral favorecendo as ressecções R0, oferecendo menos toxicidade uma vez que as maiores dificuldades ocorrem após a cirurgia e permitindo uma melhor seleção dos pacientes, evitando gastrectomias desnecessárias nos pacientes que progridem apesar da quimioterapia (19).

Apesar do MAGIC *trial* ter demonstrado uma melhor SG, parecendo ser uma estratégia promissora, o estudo também possuía alguns problemas como a heterogeneidade da amostra (grande número de tumores da JEG bem como do esôfago) e alta taxa de abandono da quimioterapia adjuvante inicialmente planejada (20).

Diante das duas opções diferentes de tratamento multimodal, quimiorradioterapia nos Estados Unidos e quimioterapia perioperatória para o Reino Unido, no oriente, a preferência foi dada pela utilização de quimioterapia adjuvante com S1 (fluoropirimidina oral) por 1 ano no Japão (21), e 8 ciclos de Capecitabina e Oxiliplatina (CLASSIC *trial*) adjuvante na Coreia do Sul (22). Ambos mostraram resultados superiores aos pacientes tratados apenas com a ressecção cirúrgica.

Atualmente, o esquema FLOT4-AIO (5FU, Leucovorin, Oxaliplatina e Docetaxel), publicado pelo grupo de estudos alemão AIO em 2019 (vide detalhes do esquema na Metodologia), é a estratégia mais recomendada para os tumores cT2-T4 pois mostrou um aumento significativo da SG e da SLD em relação ao MAGIC *trial*. No entanto, o estudo também demonstrou limitações

devido a alta taxa de toxicidade e efeitos colaterais graves resultando numa baixa taxa de adesão na fase adjuvante, resultando numa taxa de completude do tratamento de apenas 50%. Outra limitação foi a amostra heterogênea, combinando casos de CG com tumores da JEG (23).

Vale salientar que a maior parte dos estudos citados selecionaram casos de câncer de esôfago e de JEG (Tabela 1), criando um viés da análise dos resultados, uma vez que o comportamento clínico e biológico destas outras duas neoplasias são bem diferentes. Como prova desta afirmação, na última publicação do American Joint Committee on Cancer (AJCC-UICC) - TNM 8ª edição, encontramos os tumores da JEG classificados separadamente (24).

Tabela 1 - Distribuição dos casos de Câncer de esôfago, JEG e estômago conforme os estudos citados.

Estudo	Seleção	
	Câncer de esôfago e JEG (%)	Câncer de estômago (%)
INT0116	20	80
ACTS-GC	0	100
CLASSIC	3	97
MAGIC	25	75
FLOT4-AIO	56	44

Fonte: Desenvolvida pela autor.

Não há dúvidas que o tratamento do CG continua sendo um desafio. O tratamento perioperatório como o esquema FLOT4-AIO, apesar de atingir boa tolerância na neoadjuvância, cursa com taxas elevadas de abandono, toxicidade e hospitalizações secundárias à quimioterapia adjuvante (25).

Outro ponto importante, é que a maioria dos trabalhos publicados apresentam amostras heterogêneas, misturando CG com câncer de esôfago e JEG, os quais possuem comportamento biológico e evolução clínica bem diferentes do CG (26).

Por fim, nem sempre as diretrizes publicadas na literatura médica são possíveis de serem empregadas em decorrência aos problemas sociais inerentes ao cenário do Sistema Único de Saúde (SUS), como atraso do diagnóstico, dificuldade de acesso ao tratamento em centros terciários e falta

de transporte para o comparecimento às consultas agendadas durante o tratamento especializado (27).

Portanto, são poucos os estudos que comparam esquemas de tratamento neoadjuvante versus adjuvante no CG com coortes homogêneas no cenário do SUS (28).

2. OBJETIVOS

1. Identificar a realidade do tratamento multimodal do CG no cenário SUS (fora de *clinical trials*);
2. Identificar as vantagens e desvantagens do tratamento multimodal do CG através da comparação de esquemas neoadjuvante versus adjuvante.

3. METODOLOGIA

Este é um estudo de coorte retrospectivo de um único centro oncológico inserido no cenário SUS do Brasil, o Hospital Amaral Carvalho (HAC). O HAC é um hospital com 320 leitos, localizado na cidade de Jaú-SP, e está inserido no Departamento Regional de Saúde (DRS) 6 do estado de São Paulo, atendendo 68 municípios. São atendidos, em média, 180 casos de câncer gástrico por ano sem tratamento prévio. Todos os pacientes encaminhados são atendidos como consulta de caso novo pelo nosso Departamento de Cirurgia Abdominal que realiza a avaliação clínica e o estadiamento clínico. Em seguida, seja a conduta cirúrgica quanto a conduta clínica realizada pela Departamento de Oncologia (com quimioterapia e ou radioterapia) obedecem protocolos institucionais baseados nos consensos mundiais como o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e a American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Os dados deste trabalho foram obtidos através de um banco de dados de Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC) do ambulatório de oncologia que inclui todos os indivíduos com câncer de esôfago, câncer da JEG e câncer de estômago que receberam tratamento multimodal (quimioterapia e/ou radioterapia) no HAC.

O período analisado foi de 01 de janeiro de 2015 à 31 de dezembro de 2020. Os critérios de inclusão foram:

- Adenocarcinoma confirmado por exame anatomopatológico;
- CG e/ou câncer da JEG classificado como Siewert III (29);
- Submissão a cirurgia de ressecção com intenção curativa com margens de ressecção negativas (R0) e linfadenectomia D2 segundo a JGCA;
- Submissão a tratamento multimodal (cirurgia + quimioterapia adjuvante segundo CLASSIC *trial*; ou cirurgia + quimiorradioterapia segundo INT-0116; ou quimioterapia perioperatória segundo FLOT4-AIO + cirurgia).

Os critérios de exclusão foram:

- Não-adenocarcinoma;
- Abandono de tratamento;
- Dados insuficientes;
- Cirurgia realizada fora do HAC;

- Câncer de coto gástrico;
- Câncer da junção esofagogástrica classificado como Siewert I e II;
- Margem de ressecção cirúrgica microscopicamente comprometida (R1) / cirurgia paliativa (R2);
- Tratamento multimodal com esquema não-FLOT4-AIO, não-INT-0116, não-CLASSIC ou conversão para outro tratamento (migração de esquemas);
- Progressão de doença;
- Estadio IV no diagnóstico.

O diagnóstico do CG foi através de endoscopia digestiva alta, biópsia da lesão e anatomopatológico para todos os casos incluídos.

O estadiamento clínico dos pacientes incluiu ultrassonografia de abdome total e radiografia de tórax para os casos atendidos em 2015, tomografia computadorizada convencional de abdome e tórax com contraste endovenoso para os casos atendidos em 2016-18 e tomografia computadorizada com contraste endovenoso bem como o uso de água para distensão gástrica (30) para abdome e de tórax para os casos atendidos em 2019 e 2020. A laparoscopia de estadiamento antes da quimioterapia neoadjuvante foi realizada apenas nos casos com forte suspeita de metastáses para o peritônio após 2018. No entanto, todos os casos com estadio IV (mesmo quando constatados no decorrer do tratamento ou no exame de anatomopatológico da peça cirúrgica) foram excluídos do estudo para não prejudicar a análise da amostra.

Todas as cirurgias realizadas foram por laparotomia. Não foram incluídas ressecções videolaparoscópicas. Os tipos de cirurgias realizadas foram gastrectomia parcial (subtotal) ou total obedecendo as margens recomendadas pela JGCA, bem como linfadenectomia à D2. As ressecções multiviscerais (pancreatectomia, hepatectomia, colectomia ou esplenectomia) foram realizadas apenas nas situações de doença contígua (T4b) não sendo realizadas com intenção de aumentar ou otimizar a linfadenectomia. A colecistectomia foi realizada de rotina em todas as cirurgias. A reconstrução de trânsito intestinal realizada para todos os casos foi em Y de Roux com alça biliopancreática (aferente) distando cerca de 40 centímetros do ângulo de Treitz e a alça alimentar (eferente) distando cerca de 60 centímetros entre o

ponto de secção no jejuno e a enteroenteroanastomose. A utilização de dreno laminar em flanco direito (sentinela) para vigiar o coto duodenal foi realizada em todas as cirurgias.

Na evolução pós-operatória dos pacientes a reintrodução da dieta gradual obedeceu o retorno do peristaltismo. Nenhum paciente recebeu alta precoce (antes do quinto dia de pós-operatório) afim de monitorar o dreno abdominal devido ao risco de fístula, sendo retirado apenas no momento da alta por volta do sexto ao nono dia de pós-operatório.

Os regimes de tratamento multimodal foram:

- I. Grupo INT-0116, obedecendo o protocolo do tratamento adjuvante: Fase 1: 5-FU 425mg/m² D1-5 e Ácido folínico 20mg/m² D1-5 (1ciclo - 28 dias antes da quimiorradioterapia); Fase 2: 5-FU 425mg/m² e Acido folínico 200mg/m² nos primeiros 4 dias e nos últimos 3 dias da radioterapia e radioterapia 45Gy (25 frações); Fase 3: 5-FU 425mg/m² e Acido folínico 200mg/m² 2 ciclos (com intervalo de 28 dias);
- II. Grupo CLASSIC, obedecendo o protocolo do tratamento adjuvante: Capecitabina 1.000mg/m² 2x dia D1-14 e Oxaliplatina 130mg/m² D1 com intervalo de 21 dias entre os ciclos totalizando 8 ciclos;
- III. Grupo FLOT4-AIO, obedecendo o protocolo do tratamento perioperatório: 4 ciclos neoadjuvantes com intervalos de 14 dias com uso de 4 drogas (5-FU 2.600mg/m² D1 24horas, Ácido folínico 200mg/m² D1, Oxaliplatina 85mg/m² D1 e Docetaxel 50mg/m² D1) e mais 4 ciclos adjuvantes no mesmo formato do tratamento neoadjuvante.

Foram incluídos 81 pacientes acometidos de CG submetidos à ressecção cirúrgica R0, linfadenectomia D2 e aos esquemas de tratamento multimodal INT0116 (30 pacientes), CLASSIC (26 pacientes) e FLOT4 (25 pacientes) no período entre 2015 e 2020.

As variáveis clínicas incluíram idade, sexo, sintomas e seu tempo de início, comorbidades e escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Os dados cirúrgicos incluíram extensão da ressecção e ressecções multiviscerais, transfusão de sangue e necessidade de UTI (Unidade de Terapia Intensiva).

As análises de morbimortalidade abrangeram todos os eventos pós-operatórios até 60 dias, mesmo após a alta hospitalar utilizando a classificação de Clavien-Dindo (31).

As variáveis anatomopatológicas examinadas foram localização do tumor, tipo histológico de Lauren, profundidade de invasão (status T), número de linfonodos positivos (status N), de acordo com o Manual do AJCC 8ª edição (32). O protocolo de exame de espécime para a análise anatomopatológica foi segundo o colégio americano de patologistas e a análise da resposta patológica completa foi através do esquema modificado de Ryan (33,34,35).

A toxicidade relacionada a quimioterapia foi considerada incapacitante quando foi classificada como 3 ou 4 (36).

O seguimento ambulatorial foi realizado com retornos semanais no primeiro mês de pós-operatório e ao fim do tratamento multimodal trimestral no primeiro ano, semestral no segundo e terceiro ano e anual no quarto e quinto ano. Os exames utilizados para avaliar recidiva incluíam hemograma completo, dosagem de Antígeno Carcinoembrionário (CEA), dosagem do antígeno CA-125, raio X de tórax e ultra-som de abdome total quando a tomografia computadorizada não estivesse disponível.

A SG foi definida como o intervalo em meses entre a data do início da quimioterapia neoadjuvante ou da cirurgia (nos casos que não houve tratamento neoadjuvante) e a data do óbito por qualquer causa ou da última consulta ambulatorial.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi feita com a mensuração das variáveis quantitativas expressa pela medida da média com avaliação da dispersão através do desvio-padrão e a mediana pelo intervalo interquartil.

Para a comparação entre os grupos com variáveis numéricas e distribuição normal, foi utilizado o teste de ANOVA, ao passo que para aquelas sem distribuição normal optamos pelo teste de Kruskal-Wallis.

No caso de variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson para comparar grupos de tamanhos proporcionais e o teste exato de Fisher para os grupos não proporcionais.

Para avaliar a associação de cada variável com a sobrevida global e livre de doença foi utilizada a análise univariada de regressão de COX. A análise de sobrevida global e sobrevida livre de doença foi realizada pelo método de Kaplan-Meier e a comparação das curvas através do teste de log-rank. As variáveis que tiveram $p < 0,05$ pelo teste de log-rank, foram selecionadas para análise multivariada de regressão de Cox a fim de averiguar o real impacto de cada variável na sobrevida global e livre de doença.

O estudo foi desenvolvido com financiamento próprio e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HAC com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética sob número CAAE: 62132816.7.0000.5434.

Neste estudo não foi utilizado consentimento pós-informado uma vez que os resultados não trouxeram benefícios ou prejuízos aos pacientes expostos sendo dispensado pelo CEP.

5. RESULTADOS

Durante o período de análise do estudo, 277 pacientes foram operados, sendo que 196 deles foram excluídos como demonstrado no Tabela 2, restando 81 pacientes com CG que foram submetidos ao tratamento multimodal.

Tabela 2 - Distribuição dos casos excluídos da coorte conforme o motivo.

Motivo de exclusão	Número	%
Não-adenocarcinoma	5	3
Abandono de tratamento	9	5
Dados insuficientes	16	8
Operado fora do serviço	5	3
Coto gástrico	14	7
JEG (Siewert I e II)	31	16
Margem cirúrgica comprometida / cirurgia paliativa	7	4
Tratamento multimodal não-FLOT4-AIO, não-INT0116, não-CLASSIC/ conversão de tratamento	75	38
Progressão de doença / Estadio IV no diagnóstico	34	17
Total	196	100

Entre eles, 30 (37,04%) foram submetidos a ressecção cirúrgica de início (*upfront*) seguida de quimiorradioterapia adjuvante segundo o estudo INT0116. Outros 25 (30,86%) também foram submetidos a ressecção cirúrgica de início seguida de quimioterapia adjuvante segundo o estudo CLASSIC. E por fim 26 (32,1%) foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante, ressecção cirúrgica e seguida de quimioterapia adjuvante segundo o estudo FLOT4-AIO. O perfil clínico da coorte dos 81 pacientes é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados clínicos de 81 pacientes com CG submetidos a tratamento multimodal.

Variáveis	FLOT4-AIO 26 (%)	INT0116 30 (%)	CLASSIC 25 (%)	Valor p
Idade em Anos				0,014
Média (desvio-padrão)	58,5 (9,3)	65,4 (9)	59,2 (10,4)	
Gênero				0,042
Feminino	14 (53,8)	8 (26,7)	6 (24)	
Masculino	12 (46,2)	22 (73,3)	19 (76)	
Disfagia				0,002
Não	19 (73,1)	29 (96,7)	25 (100)	
Sim	7 (26,9)	1 (3,3)	0 (0)	
Vômitos				0,993
Não	19 (73,1)	22 (73,3)	18 (72)	
Sim	7 (26,9)	8 (26,7)	7 (28)	
Anemia				0,111
Não	21 (80,8)	23 (76,7)	24 (96)	
Sim	5 (19,2)	7 (23,3)	1 (4)	
Emagrecimento				0,239
Não	5 (19,2)	2 (6,7)	5 (20)	
Sim	21 (80,8)	28 (93,3)	20 (80)	
Melena				0,023
Não	21 (80,8)	29 (96,7)	25 (100)	
Sim	5 (19,2)	1 (3,3)	0 (0)	
Dispepsia				1
Não	4 (15,4)	4 (13,3)	3 (12)	
Sim	22 (84,6)	26 (86,7)	22 (88)	
Dor Abdominal				0,3
Não	11 (42,3)	16 (53,3)	16 (64)	
Sim	15 (57,7)	14 (46,7)	9 (36)	
HAS				0,085
Não	15 (57,7)	18 (60)	21 (84)	
Sim	11 (42,3)	12 (40)	4 (16)	
DM				0,389
Não	20 (76,9)	27 (90)	22 (88)	
Sim	6 (23,1)	3 (10)	3 (12)	
Cardiopatias				0,472
Não	25 (96,2)	26 (86,7)	22 (88)	
Sim	1 (3,8)	4 (13,3)	3 (12)	
Etilismo				0,695
Não	23 (88,5)	27 (90)	24 (96)	
Sim	3 (11,5)	3 (10)	1 (4)	
Tabagismo				0,516
Não	21 (80,8)	26 (86,7)	23 (92)	
Sim	5 (19,2)	4 (13,3)	2 (8)	
Outras Comorbidades				0,549
Não	24 (92,3)	26 (86,7)	24 (96)	
Sim	2 (7,7)	4 (13,3)	1 (4)	
ECOG				0,075
1	19 (73,1)	28 (93,3)	23 (92)	
2	7 (26,9)	2 (6,7)	2 (8)	

A média de idade foi 58,5 anos para o grupo FLOT4-AIO, 65,4 anos para o grupo INT0116 e 59,2 anos para grupo CLASSIC havendo desproporção entre os grupos na avaliação de ANOVA ($p=0,014$). Já com relação a distribuição entre os sexos, os grupos INT0116 (73,3%) e CLASSIC (76%) apresentaram maior número de pacientes do sexo masculino, ao contrário do grupo FLOT4-AIO (46,2%) que mostrou predomínio de mulheres. Tal distribuição também mostrou significância estatística ($p=0,042$).

O etilismo foi a única variável que aumentou o risco de morte (HR 2,72; $p = 0,043$) e o risco de recidiva (HR 2,91; $p 0,031$). Cerca de 84,7% dos pacientes apresentaram emagrecimento e 86,4% com prejuízo da ingestão alimentar na primeira consulta devido aos sintomas de vômito, disfagia e dispepsia.

Dentre os 81 pacientes operados, 58% foram submetidos a gastrectomia subtotal. Todos os pacientes foram tratados com ressecção R0 e submetidos a linfadenectomia D2. A mortalidade pós-operatória foi de 2,47% (Tabela 4).

Tabela 4. Dados cirúrgicos de 81 pacientes com CG submetidos a tratamento multimodal.

Variáveis	FLOT4-AIO 26 (%)	INT0116 30 (%)	CLASSIC 25 (%)	Valor p
SítioPrimário				0,002
Gástrico	19 (73,1)	30 (100)	24 (96)	
JEG Siewert III	7 (26,9)	0 (0)	1 (4)	
LocalizaçãoEDA				0,059
Proximal (corpo/fundo)	15 (57,7)	11 (36,7)	7 (28)	
Distal (antro)	10 (38,5)	19 (63,3)	18 (72)	
Linite	1 (3,8)	0 (0)	0 (0)	
EstadiamentoClinico_TNM				0,003
IIB	11 (42,3)	24 (80)	17 (68)	
III	15 (57,7)	6 (20)	8 (32)	
TipoCirurgia				0,04
Gastrectomia total	16 (61,5)	11 (36,7)	7 (28)	
Gastrectomia subtotal	10 (38,5)	19 (63,3)	18 (72)	
Multivisceral				0,219
Não	22 (84,6)	24 (80)	24 (96)	
Sim	4 (15,4)	6 (20)	1 (4)	
Órgão				0,709
Baço	2 (7,7)	1 (3,3)	3 (12)	
Pâncreas/Baço	1 (3,8)	2 (6,7)	0 (0)	
Colon	1 (3,8)	2 (6,7)	0 (0)	
Hepático	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	
Necessidade de UTI				0,596
Não	14 (53,8)	13 (43,3)	14 (56)	
Sim	12 (46,2)	17 (56,7)	11 (44)	
UsoHemoderivadosIntraoperatório				0,179
Não	20 (76,9)	27 (90)	23 (92)	
Sim	6 (23,1)	2 (6,7)	2 (8)	
ComplicaçõesPrecoces				0,506
Não	13 (50)	19 (63,3)	16 (64)	
Sim	13 (50)	11 (36,7)	9 (36)	
ClassificaçãoClavien_Dindo				0,756
1	4 (15,4)	4 (13,3)	4 (16)	
2	6 (23,1)	7 (23,3)	5 (20)	
3B	1 (3,8)	0 (0)	0 (0)	
5	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	

Em relação a morbidade pós-operatória, a média dos pacientes que apresentaram complicações cirúrgicas precoce foi de 40,7% sendo que 96,3% foram leve, isto é, tipo 1 e 2 de Clavien-Dindo. No entanto, na análise multivariada de regressão de Cox, as complicações precoces pós-operatórias causaram prejuízo da SG (HR 2,47, IC 1,21-5,04 $p = 0,012$).

Os relatórios anatomopatológicos identificaram uma predominância do tipo intestinal, atingindo 64,2% dos casos. No entanto, na análise univariada de regressão de Cox da nossa casuística, não houve diferença estatística entre os tipos intestinal ou difuso de Lauren. A média de linfonodos dissecados foi de 20,8 sendo que 20,4 no grupo FLOT4-AIO, 17,7 no grupo INT-0116 e 24,4 no grupo CLASSIC (Tabela 5).

Tabela 5 - Dados anatopatológicos de 81 pacientes com CG submetidos a tratamento multimodal.

Variáveis	FLOT4-AIO 26 (%)	INT0116 30 (%)	CLASSIC 25 (%)	Valor p
AnatomoPatológico				0,114
Adenocarcinoma Intestinal	14 (53,8)	21 (70)	17 (68)	
Adenocarcinoma Difuso	8 (30,8)	9 (30)	8 (32)	
Misto	4 (15,4)	0 (0)	0 (0)	
GrauDiferenciação				0,805
G1	4 (15,4)	2 (6,7)	2 (8)	
G2	4 (15,4)	7 (23,3)	6 (24)	
G3	18 (69,2)	21 (70)	17 (68)	
Número Linfonodos Avaliados				0,011
Média (desvio-padrão)	20,4 (9)	17,7 (7,3)	24,4 (7,7)	
Número Linfonodos Comprometidos				0,53
Mediana (IQR)	1 (0,3.8)	2 (0,6.8)	2 (0,5)	
EstadiamentoPatológico_T				0,324
0	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	
1B	3 (11,5)	1 (3,3)	3 (12)	
2	1 (3,8)	6 (20)	2 (8)	
3	11 (42,3)	11 (36,7)	9 (36)	
4A	9 (34,6)	10 (33,3)	11 (44)	
4B	0 (0)	2 (6,7)	0 (0)	
EstadiamentoPatológico_N				0,981
0	9 (34,6)	9 (30)	7 (28)	
1	7 (26,9)	7 (23,3)	7 (28)	
2	8 (30,8)	7 (23,3)	6 (24)	
3A	2 (7,7)	6 (20)	4 (16)	
3B	0 (0)	1 (3,3)	1 (4)	
EstadiamentoPatológico_TNM				0,264
0	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	
IA	1 (3,8)	0 (0)	0 (0)	
IB	2 (7,7)	2 (6,7)	3 (12)	
IIA	4 (15,4)	3 (10)	6 (24)	
IIB	2 (7,7)	9 (30)	2 (8)	
IIIA	13 (50)	12 (40)	9 (36)	
IIIB	2 (7,7)	2 (6,7)	4 (16)	
IIIC	0 (0)	2 (6,7)	1 (4)	

Dentre os dados anatomopatológicos, quanto mais avançado o status do N maior o impacto na sobrevida global (pN3a HR 5,06; p = 0,0033 e pN3b HR 12,29; p = 0,0029) e na sobrevida livre de doença (pN3a HR 4,6; p = 0,0032 e pN3b HR 9,18; p = 0,0073). A maioria dos pacientes (55,5%) apresentaram estágio III patológico,

A taxa geral de completude do tratamento multimodal do nosso estudo foi de 56%, de modo que a taxa de abandono foi de 69,2% para o grupo FLOT4-AIO, 16,7% para o grupo INT0116 e 48% para o grupo CLASSIC, sendo a toxicidade por sintomas gastrointestinais a causa mais frequente (Tabela 6).

Tabela 6 - Variáveis relacionadas aos esquemas de quimioterapia de 81 pacientes com CG submetidos a tratamento multimodal.

Variáveis	FLOT4-AIO 26 (%)	INT0116 30 (%)	CLASSIC 25 (%)	Valor p
Neoadjuvante				< 0,001
Não	0 (0)	30 (100)	25 (100)	
Sim	26 (100)	0 (0)	0 (0)	
Completude da Neoadjuvância				< 0,001
Não	5 (19,2)	0 (0)	0 (0)	
Sim	21 (80,8)	0 (0)	0 (0)	
Motivo Interrupção				0,005
Toxicidade	5 (19,2)	0 (0)	0 (0)	
Tipo de Toxicidade				0,007
Hemato	1 (20)	0 (0)	0 (0)	
TGI	4 (80)	0 (0)	0 (0)	
Tratamento Adjuvante				< 0,001
Não	9 (34,6)	0 (0)	0 (0)	
Sim	17 (65,4)	30 (100)	25 (100)	
Completude da Adjuvância				< 0,001
Incompleto	10 (58,8)	5 (16,7)	12 (48)	
Completo	7 (41,2)	25 (83,3)	13 (52)	
Motivo de Interrupção/não realização				< 0,001
Toxicidade	10 (52,7)	2 (40)	11 (91,7)	
Recusa	6 (31,6)	2 (40)	0 (0)	
Outro	3 (15,7)	1 (20)	1 (8,3)	
Tipo de Toxicidade				< 0,001
Hemato	2 (20)	0 (0)	0 (0)	
TGI	8 (80)	2 (100)	8 (72,7)	
Neuro	0 (0)	0 (0)	3 (27,3)	

Em média, 64,2% apresentaram toxicidade do trato gastrointestinal (TGI), e 44% dos pacientes não conseguiram completar o tratamento multimodal. Na análise dos subgrupos encontramos uma adesão de 80% para o grupo FLOT4-AIO neoadjuvante e 41% adjuvante, 83% para INT0116 e 52% para o grupo CLASSIC. A taxa de resposta patológica completa do grupo

FLOT4-AIO foi de 7,7%, porém a melhor sobrevida deste subgrupo não mostrou poder estatístico.

A sobrevida global média de todos os 81 pacientes foi de 44,9 meses, e o tempo médio livre de doença foi de 37,8 meses, sendo o peritônio o sítio mais frequente da recidiva (Tabela 7).

Tabela 7. Distribuição das variáveis relacionadas a recidiva, SG e SLD segundo o esquema de tratamento multimodal.

Variáveis	FLOT4-AIO 26 (%)	INT0116 30 (%)	CLASSIC 25 (%)	Valor p
Recidiva				0,12
Não	15 (57,7)	21 (70)	21 (84)	
Sim	11 (42,3)	9 (30)	4 (16)	
SítioRecidiva				0,101
Linfonodal	2 (18,1)	1 (11,1)	2 (50)	
Fígado	2 (18,1)	2 (22,2)	2 (50)	
Peritônio	6 (54,8)	7 (66,7)	0 (0)	
Outro	1 (9)	0 (0)	0 (0)	
Sobrevida Livre de Doença				0,013
Mediana (meses)	29,7	46,6	43,4	
Óbito				0,04
Não	13 (50)	15 (50)	20 (80)	
Sim	13 (50)	15 (50)	5 (20)	
Sobrevida Global				0,011
Mediana (meses)	37	50,9	53,4	

O tipo de tratamento multimodal utilizado também apresentou associação com o impacto na sobrevida global e na sobrevida livre de doença, sendo o esquema CLASSIC que mostrou melhor desfecho (HR 0,26; IC 0,08-0,81 $p = 0,019$). O esquema INT0116 também protegeu contra a mortalidade, porém o p não foi significativo (HR 0,69; IC 0,28-1,71 $p = 0,43$).

A mediana utilizada para o cálculo da sobrevida global e sobrevida livre de doença neste estudo foi de 36 meses uma vez que a mediana do grupo FLOT4-AIO foi de 37 meses, afim de poder comparar os três grupos de maneira equilibrada quanto aos seus desfechos. Deste modo, a sobrevida

global mediana geral do estudo foi de 64,9% e os resultados de cada subgrupo estão na Tabela 8.

Tabela 8. Distribuição da SG e segundo o esquema de tratamento multimodal.

	FLOT4-AIO N = 26	INT0116 N = 30	CLASSIC N = 25	Valor p
Sobrevida Global em 36 meses	57,7%	58,6%	79,8%	0,053

O subgrupo CLASSIC apresentou suas curvas de sobrevida global e sobrevida livre de doença superiores aos demais subgrupos (Gráfico 1 e 2).

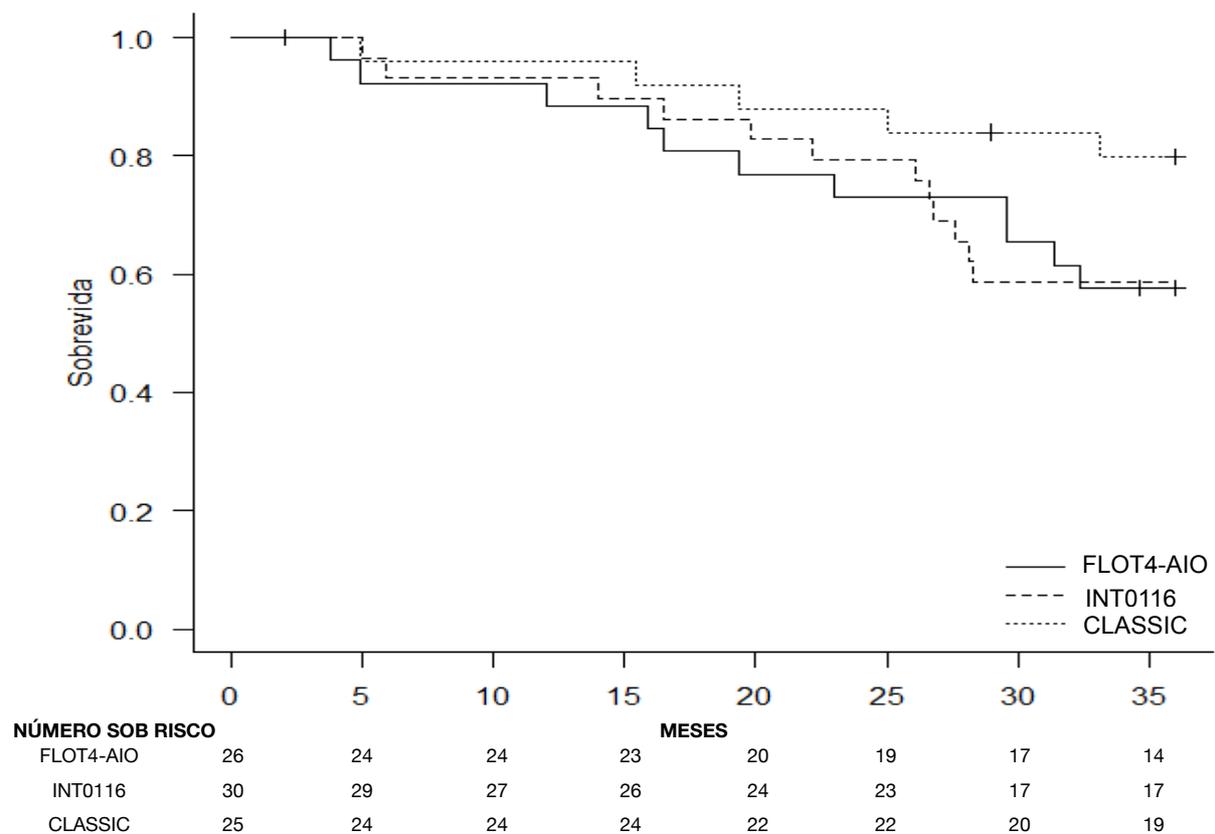


Gráfico 1. Sobrevida global mediana em 36 meses dos subgrupos sobrepostas.

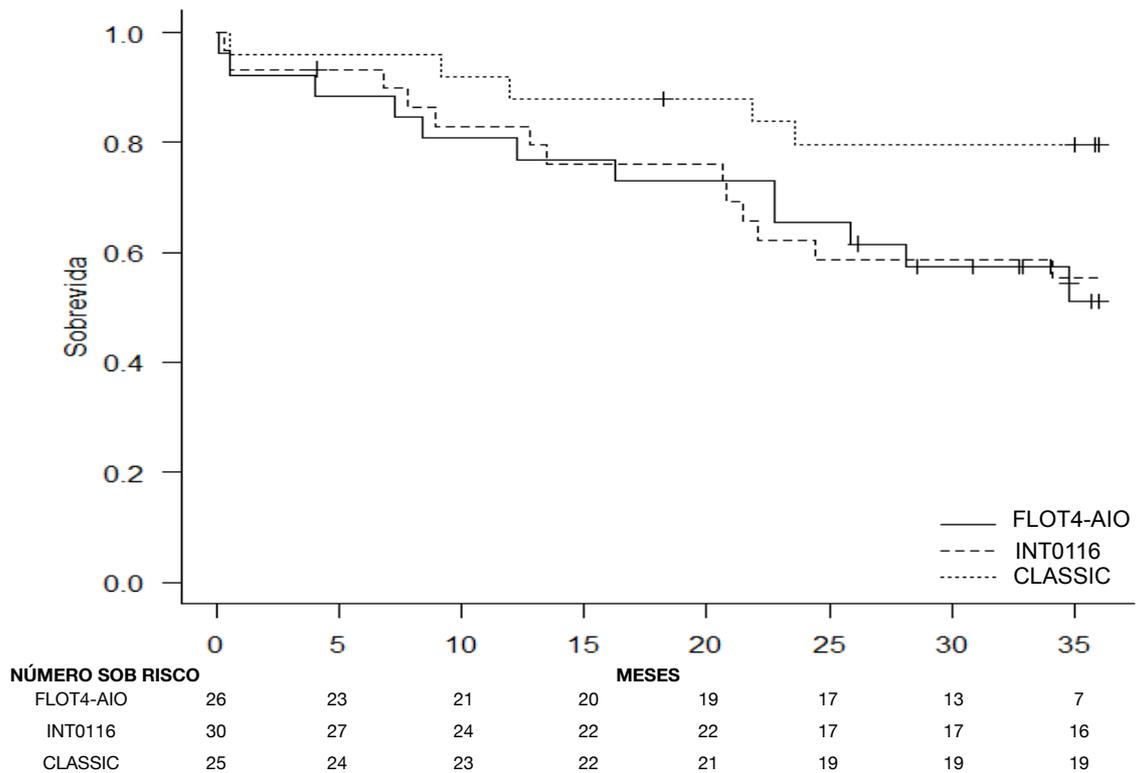


Gráfico 2. Sobrevida livre de doença mediana em 36 meses dos subgrupos sobrepostos.

Dentre os fatores que mostraram diferença estatística significativa na sobrevivida global dos pacientes tivemos o etilismo, complicações cirúrgicas precoces e o status anatomopatológico pN2 e pN3 (Tabela 9).

Tabela 9. Fatores que impactaram a sobrevivida global.

Fatores	Hazard ratio	IC 95%	Valor p
Etilismo	3,559	1,236-10,25	0,0186
Complicações precoces	2,4770	1,217-5,043	0,0123
pN3a	6,204	2,139-18,000	0,0007
pN3b	15,320	2,8530-82,230	0,0014

As curvas gerais do estudo de sobrevivida global e livre de doença bem como as dos subgrupos estão registrados nos Gráficos 3,4,5 e 6.

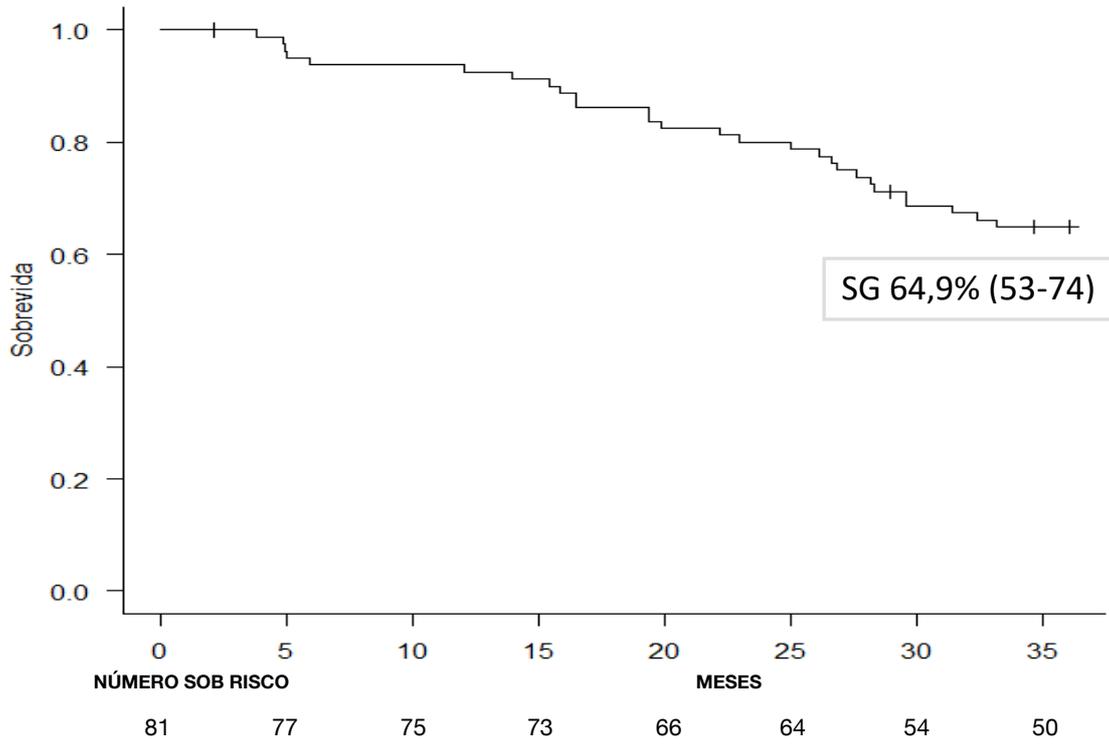


Gráfico 3. Sobrevida global mediana em 36 meses do estudo.

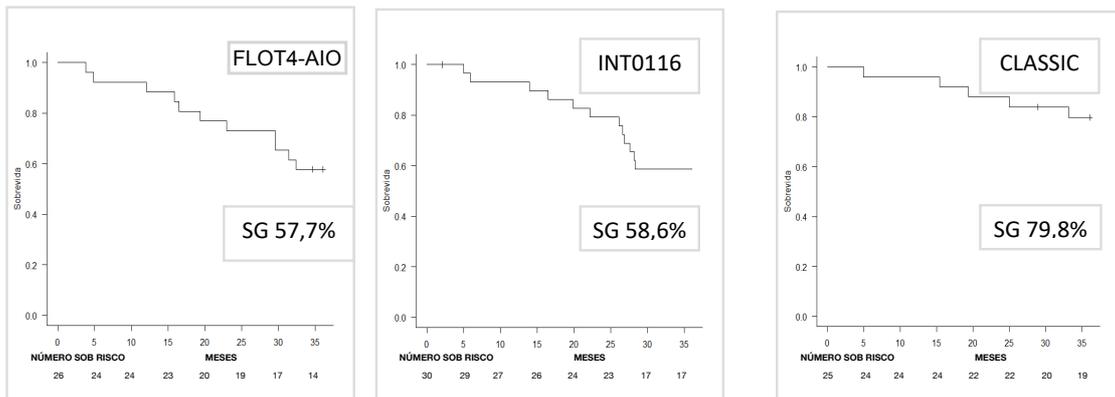


Gráfico 4. Sobrevida global mediana em 36 meses dos subgrupos.

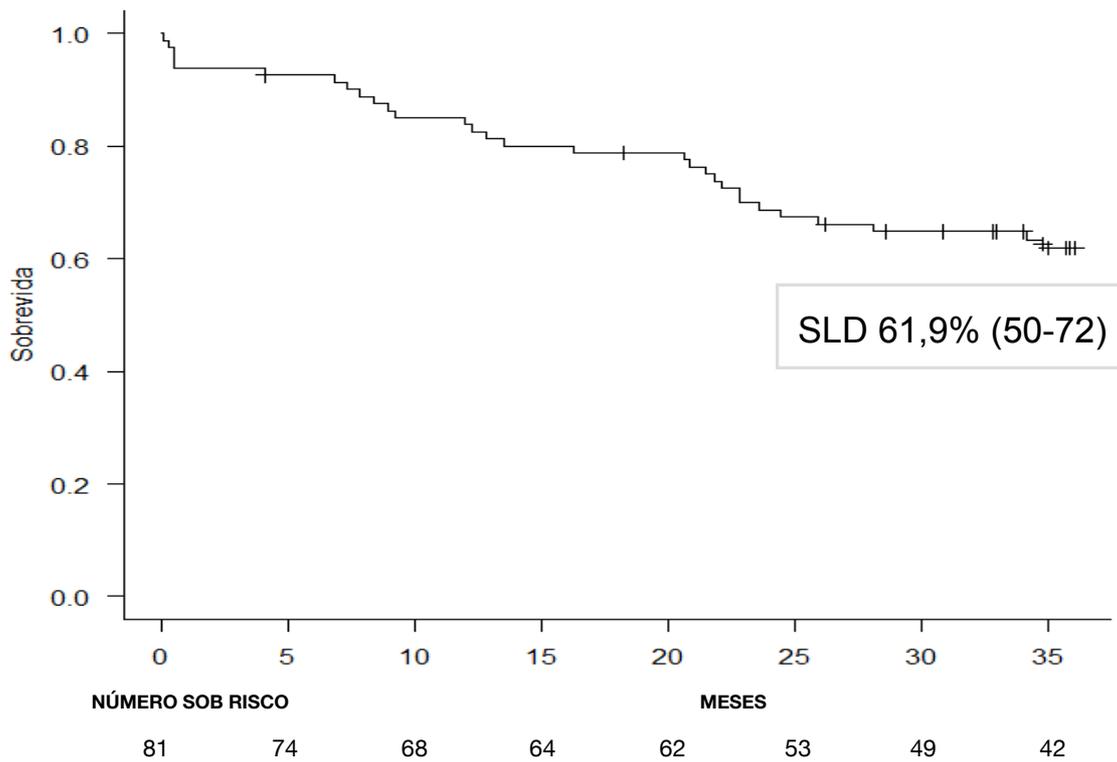


Gráfico 5. Sobrevida livre de doença mediana em 36 meses do estudo.

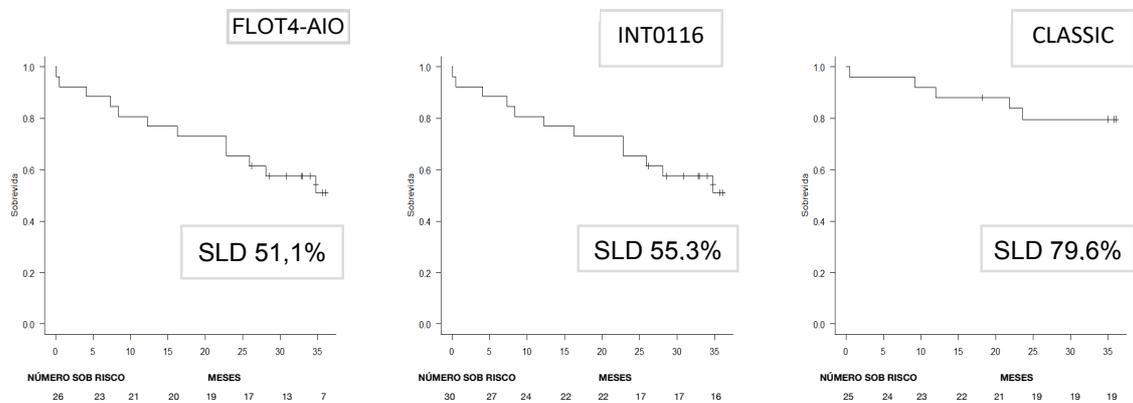


Gráfico 6. Sobrevida livre de doença mediana em 36 meses dos subgrupos.

Quanto aos esquemas CLASSIC e INT0116 que mostraram melhor sobrevida, apenas o grupo CLASSIC diminuiu o risco de morte em 73,52% com significância estatística (Tabela 10).

Tabela 10. Esquemas que impactaram a sobrevida global.

Fatores	Hazard ratio	IC 95%	Valor p
CLASSIC	0,2648	0,08653-0,8103	0,0198
INT0116	0,6971	0,28270-1,7190	0,4333

A análise de sobrevida global e livre de doença por estadiamento patológico mostrou uma piora dos resultados a medida que o estadiamento se tornou mais avançado (Tabela 11,12, Gráficos 7 e 8).

Tabela 11. Sobrevida global mediana em 36 meses por estadiamento patológico.

Fatores	N	SG%	Valor p
Estadiamento patológico			0,521
0 (Resposta Patológica Completa)	2	100	
I	8	85,7	
II	26	73,1	
III	45	55,2	

Tabela 12. Sobrevida livre de doença mediana em 36 meses por estadiamento patológico.

Fatores	N	SG%	Valor p
Estadiamento patológico			0,522
0 (Resposta Patológica Completa)	2	100	
I	8	85,7	
II	26	73,1	
III	45	52,5	

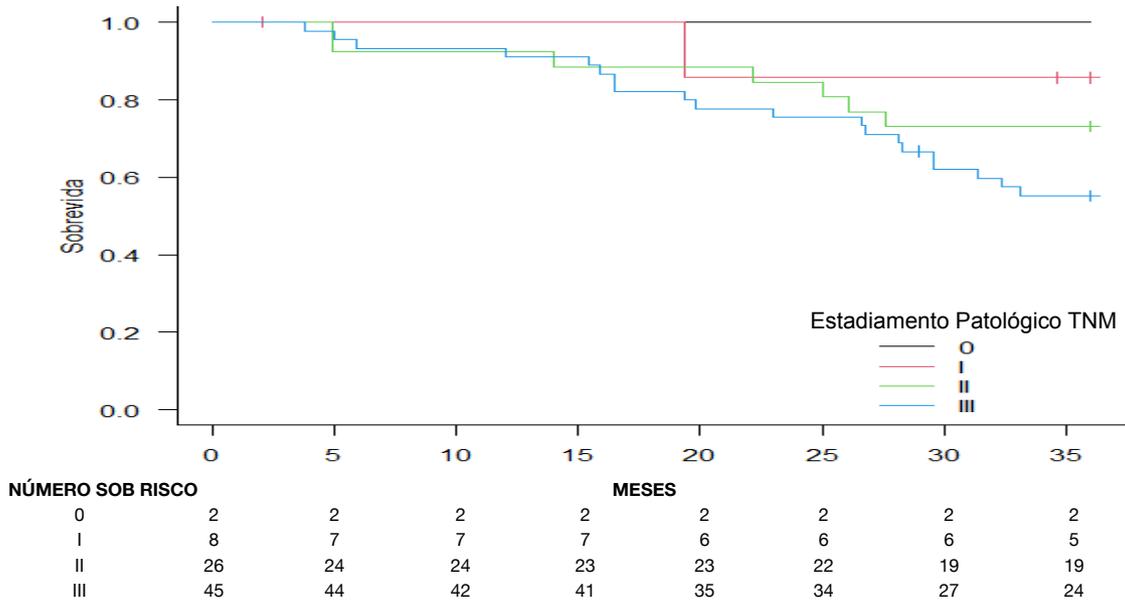


Gráfico 7. Sobrevida global mediana em 36 meses por estadiamento patológico.

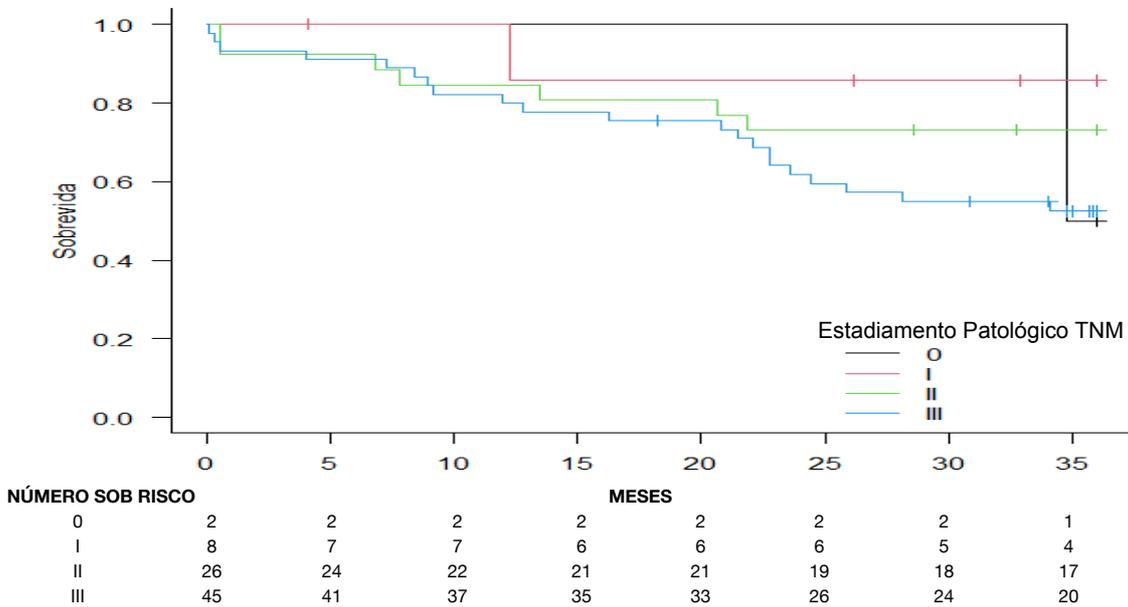


Gráfico 8. Sobrevida livre de doença mediana em 36 meses por estadiamento patológico.

6. DISCUSSÃO

O CG é uma doença multifacetada pois sua apresentação clínica varia desde um paciente com quadro dispéptico e emagrecido que pode ser encaminhado ao tratamento neoadjuvante, até o paciente com sintomas de vômitos que precisa de uma cirurgia de urgência.

Sabe-se que um dos fatores de maior impacto no resultado do tratamento do CG é a ressecção cirúrgica com margens e linfadenectomia adequadas. Os bons resultados de morbimortalidade e de sobrevida do ocidente a serem comparados aos centros orientais dependem da realização destas cirurgias em grandes centros especializados em que há uma padronização técnica intra-operatória e do suporte pré e pós-operatório (37). No entanto, no SUS, muitos pacientes ainda são operados de urgência em centros menos especializados. Deste modo, estratégias como do estudo INT0116 ainda são valiosas, principalmente para os pacientes operados inadequadamente com número de linfonodos dissecados menor que 15 na peça cirúrgica (18). Apesar da taxa de abandono de 35% o estudo mostrou desfechos favoráveis após 10 anos de seguimento. Nosso trabalho, apesar de serem pacientes submetidos a linfadenectomia D2 (e não D0 ou D1), foram encaminhados para o protocolo INT0116 uma vez que era o protocolo de escolha em 2015 e 2016 no serviço para estágio III patológico da doença. Ainda sim pudemos observar uma tendência a superioridade do tratamento em comparação ao esquema FLOT4-AIO, apesar do resultado não apresentar significância estatística.

Estudos como ARTIST e CRITICS mostraram que não há benefício da quimiorradioterapia nos pacientes operados adequadamente com linfadenectomia D2 (38,39). Em contrapartida, quando se associa a quimioterapia adjuvante ao tratamento cirúrgico adequado, como acontece nos estudos CLASSIC e ACTS-GC, constatamos ganho tanto da SLD quanto da SG. Nosso estudo corroborou este achado, uma vez que mostrou uma diminuição de 73,52% do risco de morte pela doença no grupo CLASSIC com significância estatística apesar de se tratar de uma amostra pequena.

Outros estudos como MAGIC e FLOT4-AIO mostraram que o tratamento perioperatório oferece um racional interessante visando o

tratamento precoce de micrometástase , a redução tumoral permitindo mais ressecções R0, menor toxicidade comparado ao tratamento adjuvante (devido a morbidade relacionada a gastrectomia) e melhor seleção de pacientes, evitando gastrectomias fúteis nos pacientes que progridem a despeito da quimioterapia.

A crítica para estes estudos é a heterogeneidade das amostras sendo compostas também por casos de neoplasias de esôfago e JEG. Nosso estudo buscou a formação de uma amostra mais homogênea, composta por 90% dos casos de estômago e 10% da JEG, de modo que os 8 casos incluídos da JEG foram classificados como Siwert tipo 3, isto é, de evolução clínica semelhante ao CG.

Quanto ao estadiamento, 55% dos casos analisados foram classificados como estágio III mostrando uma correspondência com os dados dos principais estudos da literatura (Tabela 13).

Tabela 13 - Estudos fase III e dados quanto à seleção e estadiamento.

Estudo	Seleção		Estadiamento
	Câncer de esôfago e JEG (%)	Câncer de estômago (%)	
INT0116	20	80	Linfadenectomia D2 10%
ACTS-GC	0	100	II 50% / IIIB 50%
CLASSIC	3	97	II 50% / IIIA 37%
MAGIC	25	75	III 69%
FLOT4-AIO	56	44	III 78%

A adesão ao tratamento multimodal e sua completude tem impacto na sobrevida global (40). A taxa de completude dos estudos INT0116, CLASSIC e FLOT4-AIO foram 65%, 66% e 46,8% respectivamente comparada a 56% do nosso estudo (41). Vale salientar que a taxa de completude do tratamento em nosso estudo, tanto do subgrupo CLASSIC quanto do INT0116 foram superiores à do subgrupo FLOT4-AIO como observado na literatura (Tabela 14).

Tabela 14 - Estudos fase III e dados quanto à completude do tratamento.

Estudo	Completude do tratamento (%)
INT0116	65
ACTS-GC	65,8
CLASSIC	66
MAGIC	43,8
FLOT4-AIO	46,8

Tanto a morbidade cirúrgica pós-operatória quanto a toxicidade da quimioterapia adjuvante contribuíram para as altas taxas de abandono do grupo FLOT4-AIO interferindo negativamente no resultado deste grupo (Tabela 15).

Tabela 15 - Distribuição dos casos do grupo FLOT4-AIO conforme completude do tratamento e toxicidade.

FLOT4-AIO	N (%)
Total	26
Esquema Neoadjuvante completo	
Não	5 (19,2)
Sim	21 (80,8)
Tipo Toxicidade	
Hematológica	1 (20)
TGI	4 (80)

A sobrevida global em 3 anos do nosso estudo foi de 61,9%, lembrando que em nossa amostra foram excluídos os estádios I e IV. Coimbra et al. estudaram o impacto da neoadjuvância e da adjuvância nos pacientes com câncer gástrico tratados com cirurgia radical (linfadenectomia D2 e margem R0) e quimioterapia perioperatória (42). A análise da sobrevida global em 5 anos dos subgrupos de estadios II e III foi de 59,7% e 38,7%, respectivamente, sendo semelhante ao encontrado do nosso estudo. Além

disso, na análise de subgrupo da nossa amostra, as taxas foram comparáveis aos respectivos estudos da literatura (Tabela 16).

Tabela 16 - Sobrevida global em 5 anos dos estudos fase III em comparação aos dados da coorte.

Estudos	Literatura SG 5 anos (%)	Coorte SG 3 anos (%)
INT0116	50	58,6
CLASSIC	78	79.8
FLOT4-AIO	57*	57,7

* sobrevida global em 3 anos

Os estudos MAGIC, ACCORD7 e FLOT4-AIO não observaram relação dos seus resultados com a morbidade cirúrgica. No entanto, nossa amostra demonstrou que as complicações precoces tiveram impacto na sobrevida (HR 2,47, IC 1,21-5,04 p = 0,012).

O racional do tratamento adjuvante é eliminar a doença residual após cirurgia com intenção curativa e margens adequadas. Deste modo, as principais indicações são: N+, N0 com linfadenectomia insuficiente e a presença de alguns fatores de risco como anel de sinete, baixo grau de diferenciação celular e presença de invasão vascular (43).

O estudo CLASSIC demonstrou que a associação de duas classes de drogas estabeleceram benefício para o tratamento adjuvante: os derivados de platina (cisplatina, carboplatina e oxaliplatina) e as Fluoropirimidinas (5-FU endovenoso, a capecitabina via oral). O estudo ACTS-GC que utilizou o S1 (derivado de fluoropirimidina oral combinado com dois inibidores da degradação: *gimeracil* e *oteracil*) como terapia adjuvante por um ano nos pacientes tratados de CG com gastrectomia e linfadenectomia D2 também demonstrou melhores resultados do que o grupo somente operado (44). Outros esquemas como FOLFOX ou FLOX são variações que podem ser realizadas para o tratamento adjuvante pois utilizam as mesmas classes de drogas. Durante a seleção dos casos para este estudo, boa parte dos tratamentos multimodais denominados não-FLOT, não-INT0116 e não-CLASSIC correspondiam à estes esquemas, mas foram excluídos para garantir uma melhor homogeneidade da amostra.

Nosso estudo também apontou resultados semelhantes de SG entre os grupos FLOT4 e INT0116, por volta de 50%, ao passo que no grupo CLASSIC o resultado foi superior atingindo 79,8%.

No entanto, é importante salientar que nosso estudo é retrospectivo e registrou a história da evolução do tratamento do CG na última década no Hospital Amaral Carvalho, passando pela “Era INT0116”, “Era CLASSIC” e hoje a “Era FLOT4-AIO”, acompanhando a estratégia preferencial da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e o National Comprehensive Cancer Network - NCCN (45). Além disso, uma vez que o início do emprego do esquema FLOT4-AIO tem início em 2019 e nosso estudo se encerrou em 2020, o grupo FLOT4-AIO apresentou como limitação de seguimento pós-tratamento uma mediana de apenas 24 meses.

A sobrevida mediana livre de doença em 36 meses do presente estudo foi de 61,9%. Na análise de subgrupo, as taxas foram comparáveis aos principais estudos da literatura (Tabela 17).

Tabela 17 - Sobrevida livre de doença em 3 anos dos estudos fase III em comparação aos dados da coorte.

Estudos	Literatura SLD 3 anos (%)	Coorte SLD 3 anos (%)
INT0116	48	55
CLASSIC	74	79
FLOT4-AIO	46	51

Muitos estudos têm apontado que o local do tumor, o grau de diferenciação e o tipo histórico de Lauren são fatores prognósticos associados a piores resultados (46, 47). Na análise univariada de regressão de Cox da nossa casuística, não houve diferença estatística entre os tipos intestinal ou difuso de Lauren.

A resposta patológica completa também é um importante fator prognóstico no tratamento do CG (48) . No entanto, existe um viés desta análise entre os examinadores dependendo do tipo de classificação usada. A classificação de Mandard avalia o grau de fibrose pós-neoadjuvância (49)

enquanto que a de Becker avalia a porcentagem de células tumorais remanescentes pós-neoadjuvante (50,51). A taxa de resposta patológica completa foi de 7,7% comparado a 16% do estudo FLOT4-AIO. Tanto a SG quanto a SLD deste subgrupo cursou com melhores resultados (100% e 50% respectivamente), no entanto sem significância estatística. Atribuímos as diferenças observadas à discrepância entre nossa coorte (25 pacientes submetidos ao FLOT4-AIO) e a coorte do *trial* FLOT4-AIO (356 pacientes).

É notório que a medida avançamos pelos tratamentos neoadjuvantes observamos um aumento na taxa de resposta patológica completa. No entanto, o estudo PETRARCA que propôs adição do trastuzumabe e pertuzumabe ao FLOT4-AIO (para pacientes HER2 positivo) apesar de atingir maior taxa de resposta patológica completa (35% x 12%; $p = 0.02$) não demonstrou diferença na SG ou SLD (52).

Como já falado anteriormente, a linfadenectomia D2 já demonstrou benefício de sobrevida em comparação à D1 (53,54). No entanto, entende-se por linfadenectomia D2 a remoção das estações linfonodais de 1 a 7 (D1 de acordo com a Classificação da JGCA) e a inclusão das estações 8a, 9, 10, 11p, 11d e 12a. No entanto, boa parte dos cirurgiões ocidentais não estão totalmente familiarizados com o sistema da JRSGC e têm dificuldade em definir com precisão quais estações linfonodais precisam ser dissecadas para uma linfadenectomia D1 ou D2. Iniciativas de estimar a quantidade de doença linfonodal residual após a cirurgia através do Índice de Maruyama (55) buscam prever o grau de doença não ressecada e auxiliar na indicação de terapias complementares. Porém, no ocidente, a prática mais utilizada é analisar um número total mínimo de linfonodos de 16 a serem examinados, como recomenda o manual de estadiamento do câncer da AJCC. Abaixo deste número, a linfadenectomia é considerada inadequada. Em nosso estudo, a média de linfonodos dissecados foi de 20,8 sendo 20,4 do grupo FLOT4-AIO, 17,7 do grupo INT0116 e 24,4 do grupo CLASSIC, a passo que a média no *trial* FLOT4-AIO foi de 24. No *trial* INT0116 não foi declarado o média de linfonodos dissecados, mas sim as proporções de linfadenectomias D0, D1 e D2, sendo esta última apenas 10%. No CLASSIC *trial* também não foi declarado o número

de linfonodos dissecados, mas relatou que todos os pacientes tiveram um mínimo de 15 linfonodos dissecados sendo considerados D2.

Pudemos observar um total de 69,13% de casos com N+, sendo comparados com seus respectivos subgrupos no Tabela 18.

Tabela 18 - Porcentagem de casos com N+ dos estudos fase III em comparação aos dados da coorte.

Estudos	N+ Literatura (%)	N+ coorte (%)
INT0116	85	70
CLASSIC	91	72
FLOT4-AIO	78	65,4

O *trial* INT0116 ainda é utilizado atualmente, principalmente para os pacientes operados inadequadamente com número de linfonodos dissecados menor que 15 na peça cirúrgica. Em nosso estudo, todos os pacientes foram submetidos a linfadenectomia D2 e o subgrupo INT-0116, também se mostrou superior ao FLOT4-AIO, porém sem poder estatístico.

O achado de uma porcentagem inferior de linfonodos positivos no grupo FLOT4-AIO nos permite inferir um efeito de *downstaging* obtido com a quimioterapia neoadjuvante como já comentado anteriormente. Existe um subgrupo de pacientes na prática clínica que na consulta de caso novo apresentam -se como estágio clínico III, porém com uma alta carga de doença linfonodal. Baseado no benefício do *downstaging* Yang et. al. utilizou a estratégia do TNT (*Total Neoadjuvant Therapy*) para tratamento de pacientes com doença linfonodal avançada bem como tipo histológico difuso (56). O estudo comparou o tratamento perioperatório versus TNT (ambos com FLOT) e não houve diferença significativa na SG ou SLD apesar das altas taxas de resposta patológica completa do grupo TNT.

É importante salientar que apesar do FLOT4-AIO também ser o tratamento de escolha em nosso serviço, existe uma dificuldade em se realizar o tratamento neoadjuvante no cenário do SUS, uma vez que mais de 80% dos pacientes apresentavam dificuldade de ingesta alimentar crítica no atendimento inicial devido ao atraso do diagnóstico, sendo necessária a realização do

tratamento cirúrgico *upfront*. Além disso, apesar da maioria das complicações precoces pós-operatórias serem leves, quando associadas à utilização do esquema de três drogas do FLOT4-AIO adjuvante, a taxa de abandono foi superior ao esquema de duas drogas do esquema CLASSIC, devido a toxicidade inerente ao protocolo FLOT4-AIO. Deste modo, sabendo que existem benefícios quanto a SG e a SLD tanto para esquemas neoadjuvantes (ou perioperatórios) quanto adjuvantes, é necessário realizar uma análise crítica da condição clínica e do estadiamento do paciente antes de decidir qual será o esquema multimodal a ser realizado. Hong et al. fizeram uma análise retrospectiva desde 2009 a 2021 comparando pacientes submetidos a cirurgia *upfront* (grupo cirúrgico) versus quimioterapia perioperatória (grupo quimioterapia pré-operatória). Dos 536 pacientes incluídos, apenas 112 (20,9%) dos pacientes foram encaminhados para quimioterapia pré-operatória. Apesar do estadiamento clínico de ambos os grupos serem semelhantes, o grupo quimioterapia pré-operatória apresentava pacientes com doenças menos avançadas e menos sintomas favorecendo a adesão à terapia neoadjuvante (57).

7. CONCLUSÃO

O câncer gástrico é uma doença com diversas apresentações clínicas. Em nosso estudo, a cirurgia *upfront* seguida de quimioterapia adjuvante (CLASSIC) apresentou melhores resultados de SG e SLD mostrando ainda ser uma ferramenta preciosa no cenário SUS.

O tratamento através do INT0116 também mostrou bons resultados de SG e SLD em nosso estudo, ainda sendo vantajoso seu emprego, principalmente em pacientes operados inadequadamente (< 15 linfonodos dissecados).

Apesar da desvantagem da toxicidade e da alta taxa de abandono na fase adjuvante do FLOT4-AIO, ele permite a chance de resposta clínica completa e é muito bem tolerado na fase neoadjuvante, ainda sendo o regime de escolha com o melhor resultado dentro do universo dos *clínicas trials*.

Ainda são necessários mais estudos com amostras maiores comparando regimes neoadjuvantes e adjuvantes, a fim de obter uma melhor análise das vantagens e desvantagens destas duas estratégias.

8. REFERÊNCIAS

1. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. *EClinicalMedicine*. 2022;47:101404. Epub 2022 Apr 21.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Kemal A, et al. Global Cancer Statistic 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancer in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
3. Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev. Bras. Cancerol.* [Internet]. 6º de fevereiro de 2023 [citado 3º de setembro de 2023];69(1):e-213700.
4. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factor and prevention. *Pro Gastroenterol*. 2019;14(1):26-38.
5. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993;218(5):583-92.
6. Beg S, Ragnath K, Wyman A, Banks M, Trudgill N, Pritchard DM, et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS). *Gut*. 2017;66(11):1886-99.
7. Richman DM, Tirumani SH, Hornick JL, Fuchs CS, Howard s, Krajewski K, et al. Beyond gastric adenocarcinoma: Multimodality assessment of common and uncommon gastric neoplasms. *Abdom Radio (NY)*. 2017;42(1):124-40.

8. Hoff PMG, Chammas R, Bonadio RRCC. Tratado de oncologia. 2a ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2023.
9. Toneto MG, Sehn AA, List BC, Lopes MH. História do tratamento do câncer gástrico: os pioneiros, os equívocos iniciais e os marcos de referência atuais. *Scientia Medica (Porto Alegre)* 2012; volume 22, número 4, p. 216-223.
10. Barchi LC, Ramos MFKP, Dias AR, Andreollo NA, Weston AC, Lourenço LG, et al. II Brazilian consensus on gastric cancer by the brazilian gastric cancer association. *Arq Bras Cir Dig.* 2020;33(2):e1514.
11. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surf.* 2006;93(5):559-63.
12. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T, et al. Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg.* 2017 Feb;265(2):277-283.
13. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th ed.). *Gastric Cancer* 2020.
14. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 2008 Jul 31;359(5):453-62.
15. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic

- lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2767-73.
16. Gunderson LL. Gastric cancer – patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol*. 2002;12: 150-61.
 17. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6;345(10):725-30.
 18. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2327-33.
 19. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11-20.
 20. Mirza A, Pritchard S, Welch I. The postoperative component of MAGIC chemotherapy is associated with improved prognosis following surgical resection in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas. *Surg. Oncol*. 2017;2013:781742.
 21. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi t, Kinoshita t, Fiji M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *The New England journal of medicine*. 2007;357(18):1810-20.
 22. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy

(CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9813):315-21

23. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948-1957.

24. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Mar;6(2):119-130.

25. Gravio ED, Ying LR, Rigo R, Karim S, Bosma N. Real-world delivery, toxicity and outcomes of preoperative FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal adenocarcinoma: A population-based study. *Annals of Oncology*. Volume 33, Supplement 4, S299, June 2022.

26. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Annals of surgery*. 1999;230(2):170-8.

27. Silva CR, Carvalho BG, Cordoni L, Nunes E de FP de A. Dificuldade de acesso a serviços de média complexidade em municípios de pequeno porte: um estudo de caso. *Ciênc saúde coletiva [Internet]*. 2017Apr;22(4):1109–20.

28. Cohen JD, Leichman L. Controversies in the Treatment of Local and Locally Advanced Gastric and Esophageal Cancers. *J Clin Oncol*. 2015; 33:1754-1759.

29. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/

topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg.* 2000 Sep;232(3):353-61.

30. Almeida MFA, Verza L, Bitencourt AGV, Boaventura CS, Barbosa P, Chojniak R. Computed tomography with a stomach protocol and virtual gastroscopy in the staging of gastric cancer: an initial experience. *Radiol Bras.* 2018;51(4):211-7.

31. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.

32. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 8th edn. Hoboken: Wiley; 2017.

33. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005 Aug;47(2):141-6.

34. Mansour JC, Tang L, Shah M, Bentrem D, Klimstra DS, Gonen M, et al. Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? *Ann Surg Oncol.* 2007 Dec;14(12):3412-8.

35. Rohatgi PR, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Sunder PK, Ross WA, et al. Surgical pathology stage by American Joint Commission on Cancer criteria predicts patient survival after preoperative chemoradiation for localized gastric carcinoma. *Cancer.* 2006 Oct 1;107(7):1475-82.

36. Saad ED, Hoff PM, Canelós RP, Katz A, Novis YAS, Pietrocola M, et al. Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. *Revista Brasileira de Cancerologia,* 2002, 48(1): 63-96.

37. da Costa WL Jr, Coimbra FJ, Ribeiro HS, Diniz AL, de Godoy AL, de Farias IC, et al. Total gastrectomy for gastric cancer: an analysis of postoperative and long-term outcomes through time: results of 413 consecutive cases in a single cancer center. *Ann Surg Oncol*. 2015 Mar;22(3):750-7.

38. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(3):268-73.

39. Verheij M, Jansen EP, Cats A, Grieken NCTv, Aaronson NK, Boot H, et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl):4000.

40. Karagkounis G, Squires MH III, Melis M, Poultsides GA, Worhunsky D, Jin LX, et al. Predictors and prognostic implications of perioperative chemotherapy completion in gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(12):1984–92.

41. Karagkounis G, Squires MH III, Melis M, Poultsides GA, Worhunsky D, Jin LX, et al. Predictors and prognostic implications of perioperative chemotherapy completion in gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(12):1984–92.

42. Coimbra FJ, de Jesus VH, Ribeiro HS, Diniz AL, de Godoy AL, de Farias IC, et al. Impact of ypT, ypN, and adjuvant therapy on survival in gastric cancer patients treated with perioperative chemotherapy and radical surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(11):3618–26.

43. Diaz-Nieto R, Orti-Rodriguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD008415.

44. Chollet P, Shöffskib P, Weingang-Köhler K, Schellensd JHM, et al. Phase II trial with S-1 in chemotherapy-naïve patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG). *Eu J Cancer* 2003;39:1264-70.

45. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):1005-1020.

46. Lorenzen S, Blank S, Lordick F, Siewert JR, Ott K. Prediction of response and prognosis by a score including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2119–27.

47. Mansour JC, Tang L, Shah M, Bentrem D, Klimstra DS, Gonen M, et al. Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3412–8.

48. Coimbra FJF, da Costa WL Jr. ASO Author reflections: high-quality perioperative and surgical therapy: the impact of tumor response in survival. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(Suppl 3):729-30.

49. Mandard A, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathological assessment of tumour regression after preoperative chemo/radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cancer*, [S.l.], v. 73, n. 11, p. 2680-8, 1994.

50. Becker K, Langer R, Reim D, Novotny A, Meyer zum Buschenfelde C, Engel J, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant

chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg.* 2011 May;253(5):934-9.

51. Machado MCA, Barbosa JPCVL, Oliveira FF, Barbosa JAL. Morbidity and survival after preoperative chemotherapy in gastric cancer: a study using Becker's classification and regression. *Arq Bras Cir Dig.* 2023 Jan 9;35:e1704.

52. Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FFLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multi center randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):4502.

53. Schmidt B, Yoon SS. D1 versus D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2013;107(3):259-64.

54. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *The Lancet Oncology.* 2010;11(5):439-49.

55. Peeters KCMJ, Hundahl SA, Kranenbarg EK, Hartgrink H, van de Velde CJH. "Low-Maruyama-Index" surgery for gastric cancer — a blinded re-analysis of the Dutch D1-D2 Trial. *World J Surg* 2005;29:1576–84.

56. Yang J, Grealley M, Strong VE, Coit DG, Chou JF, Capanu M, et al. Perioperative versus total neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2023 Jun 30;14(3):1193-1203.

57. Hong S, Pereira MA, Victor CR, Gregório JVA, Zilberstein B, Ribeiro Junior U, et al. Preoperative chemotherapy versus upfront surgery for advanced gastric cancer: a propensity score matching analysis. *Arq Bras Cir Dig.* 2023 Jul 7;36:e1736.

9. ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do tratamento multimodal no câncer gástrico

Pesquisador: EDUARDO MARCUCCI PRACUCHO

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 62132816.7.0000.5434

Instituição Proponente: FUNDACAO DOUTOR AMARAL CARVALHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.751.658

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa para conclusão do Doutorado, sob o título "Avaliação do tratamento multimodal no câncer gástrico".

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo primário é comparar a sobrevida global em 4 anos entre os esquemas de tratamento

Objetivo Secundário:

E os objetivos secundários é comparar a sobrevida livre de doença e a taxa de abandono do tratamento por perda de performance clínica consequente ao tratamento

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Ausentes

Benefícios:

identificar esquema de tratamento com melhor eficiência

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A análise será retrospectiva incluindo os pacientes tratados com esquema multimodal para câncer gástrico e submetidos a cirurgia de ressecção (R).

Endereço: Rua das Palmeiras, 89

Bairro: VILA ASSIS

CEP: 17.210-120

UF: SP

Município: JAU

Telefone: (14)3602-1194

Fax: (14)3602-1207

E-mail: cep.aurea@amaralcarvalho.org.br



Continuação do Parecer: 4.751.658

Serão excluídos os pacientes que progredirem com metástase durante a neoadjuvância. A cirurgia padrão será gastrectomia parcial ou total (de acordo com a localização da lesão), com margens adequadas (5cm para tipo histológico intestinal e 10cm para tipo histológico difuso) com linfadenectomia DII, segundo ao consenso da sociedade de cirurgia japonesa de 2010 (10), reconstrução em Y Roux. A coleta dos dados se dará através de consulta ao prontuário e preenchimento de ficha para coleta, com os seguintes dados: Rgp, nome, data de nascimento, idade do caso novo, sexo, cidade de origem, nome do cirurgião responsável, data do caso não, sintomas, início dos sintomas, achado do exame físico, comorbidades, ecog, diagnóstico (neoplasia gástrica ou de cárdia), localização, classificação segundo exames de imagem, estadiamento clínico, qual esquema de neoadjuvância, data de início e término, número de ciclos, qual toxicidade, tempo de intervalo entre o fim da neoadjuvância e a data da cirurgia, realização ou não de laparoscopia videodiagnóstica, data da cirurgia, tipo da cirurgia, tipo da linfadenectomia, se houve reoperação, número de hemotransfusões no intra-operatório, número de bolsas de sangue, tempo de internação, quais complicações precoces e tardias, histologia, número de linfonodos, estadiamento patológico, qual esquema de tratamento adjuvante, tempo de início depois da cirurgia, número de ciclos, tempo de seguimento, data da recidiva, sitio de recidiva, se houve óbito qual a data e a causa e data da última consulta ambulatorial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os documentos e termos obrigatórios.

Como é estudo retrospectivo, tendo a Fundação como proponente, foi apresentado termo de dispensa do TCLE e Acordo de Confidencialidade garantindo a anonimização dos dados pessoais.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há entraves éticos, opto pela aprovação.

Endereço: Rua das Palmeiras, 89	
Bairro: VILA ASSIS	CEP: 17.210-120
UF: SP	Município: JAU
Telefone: (14)3602-1194	Fax: (14)3602-1207
	E-mail: cep.aurea@amaralcarvalho.org.br



Continuação do Parecer: 4.751.658

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acompanha parecer do relator.

Informamos que nenhum dos pesquisadores envolvidos no estudo participou da votação.

Aproveito para recordar-lhe do compromisso e obrigatoriedade de encaminhar ao CEP os Relatórios Semestrais referentes à evolução do estudo e Relatório Final do projeto contendo os resultados da pesquisa.

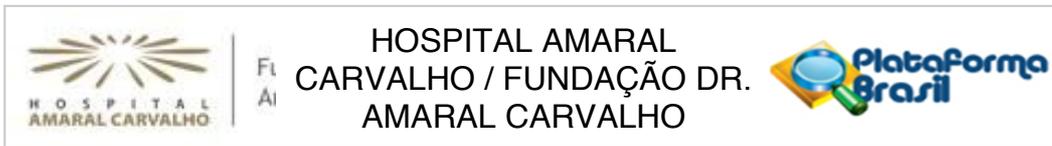
Qualquer alteração nos termos contido no TCLE exigirá nova apresentação e novo consentimento dos participantes.

Qualquer alteração/emenda o projeto deverá passar novamente por apreciação deste Comitê de Ética em Pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Folha_de_rosto_Pracucho.pdf	18/05/2021 15:04:28	Osvaldo Contador Junior	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1690534_E2.pdf	11/05/2021 15:10:51		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Confidencialidade_Dr_Eduardo.pdf	11/05/2021 14:58:38	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_Dispensa_Termo_Consetimento_Livre_Esclarecimento.pdf	11/05/2021 14:58:32	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
Outros	Relatorio_Parcial_Estudo.pdf	11/05/2021 14:55:53	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DOUTORADO_ALTERADO_2021.pdf	11/05/2021 14:54:47	KAREN TATIANE GALDINO	Aceito
Projeto Detalhado	PROJETO_DOUTORADO_2018.pdf	11/05/2021	KAREN TATIANE	Aceito

Endereço: Rua das Palmeiras, 89
Bairro: VILA ASSIS **CEP:** 17.210-120
UF: SP **Município:** JAU
Telefone: (14)3602-1194 **Fax:** (14)3602-1207 **E-mail:** cep.aurea@amaralcarvalho.org.br



Continuação do Parecer: 4.751.658

/ Brochura Investigador	PROJETO_DOUTORADO_2018.pdf	14:54:18	GALDINO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO_DOUTORADO_2018.pdf	13/04/2018 13:48:34	EDUARDO MARCUCCI PRACUCHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DOUTORADO_ATUALIZADO_2018.pdf	27/02/2018 15:02:04	Bruno Fernando da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DOUTORADO_2017.pdf	27/02/2018 15:01:56	Bruno Fernando da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoconfidencialidade_orientador.pdf	18/11/2016 16:25:46	Oswaldo Contador Junior	Aceito
Outros	Curriculo.pdf	18/11/2016 16:25:22	Oswaldo Contador Junior	Aceito
Outros	CV_Dr_Pracucho.pdf	18/11/2016 15:19:21	Bruno Fernando da Silva	Aceito
Outros	termo_entrega_relatoriofinal.pdf	18/11/2016 15:18:57	Bruno Fernando da Silva	Aceito
Outros	orcamento_pracucho2.pdf	18/11/2016 15:18:37	Bruno Fernando da Silva	Aceito
Outros	termoconfidencialidade.pdf	18/11/2016 15:18:16	Bruno Fernando da Silva	Aceito
Outros	orcamento_pracucho.pdf	18/11/2016 15:18:00	Bruno Fernando da Silva	Aceito
Outros	autorizacao_cristina_pracucho.pdf	18/11/2016 15:17:31	Bruno Fernando da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_DOUTORADO_final.pdf	18/11/2016 15:08:56	Bruno Fernando da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JAU, 02 de Junho de 2021

Assinado por:
Oswaldo Contador Junior
(Coordenador(a))

Endereço: Rua das Palmeiras, 89
Bairro: VILA ASSIS CEP: 17.210-120
UF: SP Município: JAU
Telefone: (14)3602-1194 Fax: (14)3602-1207 E-mail: cep.aurea@amaralcarvalho.org.br