



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE MEDICINA

ANA GABRIELLE DE LUCENA VIEIRA
JOÃO VITOR DUARTE DE SOUZA

**QUIMIOTERAPIA PERIOPERATÓRIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER
GÁSTRICO LOCALMENTE AVANÇADO: uma nova perspectiva no sistema público
brasileiro.**

BELÉM - PA
2024

ANA GABRIELLE DE LUCENA VIEIRA
JOÃO VITOR DUARTE DE SOUZA

**QUIMIOTERAPIA PERIOPERATÓRIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER
GÁSTRICO LOCALMENTE AVANÇADO: uma nova perspectiva no sistema público
brasileiro.**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como
requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em
Medicina, pela Universidade Federal do Pará.

Orientado pelo Prof. MSc. Williams Fernandes Barra.

BELÉM - PA

2024

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

V657q Vieira, Ana Gabrielle de Lucena.
 QUIMIOTERAPIA PERIOPERATÓRIA NO TRATAMENTODE
 CÂNCER GÁSTRICO LOCALMENTE AVANÇADO : uma
 nova perspectiva no sistema público brasileiro / Ana Gabrielle de
 Lucena Vieira, João Vitor Duarte de Souza . — 2019.
 78 f. : il.

 Orientador(a): Prof. Me. Williams Fernandes Barra
 Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
 Federal do Pará, , 3, Belém, 2019.

 1. quimioterapia operatória. 2. câncer gástrico. 3. resposta
 patológica. I. Título.

CDD 616.99433

ANA GABRIELLE DE LUCENA VIEIRA

JOÃO VITOR DUARTE DE SOUZA

**QUIMIOTERAPIA PERIOPERATÓRIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER
GÁSTRICO LOCALMENTE AVANÇADO:** uma nova perspectiva no sistema público
brasileiro.

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como
requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em
Medicina, pela Unidade Federal do Pará.

Orientado pelo Prof. MSc. Williams Fernandes Barra.

Data da aprovação: ____/____/____

Conceito:

Banca examinadora

Orientador

Prof. MSc. Williams Fernandes Barra - UFPA

Examinadora

Prof. Dra Samia Demachki - UFPA

Examinador

Prof. Dr Geraldo Ishak - UFPA

Aos meus pais e irmãos, por todo incentivo,
força e inspiração ao longo desta caminhada.

Aos meus sobrinhos pela esperança de um
mundo melhor.

Ao Franjinha, que me ajudou a suportar essa
jornada com amor incondicional.

Ana Gabrielle de Lucena Vieira

Aos meus pais, sem os quais eu nada seria.

À minha irmã e minha sobrinha pelo amor nos
pequenos atos.

Aos meus amigos que estiveram ao meu lado
por estes longos anos.

Ao Chacal (*in memoriam*), o melhor
companheiro que qualquer pessoa poderia
querer.

João Vitor Duarte de Souza

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Williams Barra, nosso orientador, pela dedicação durante meses de pesquisa, bem como pela paciência, amizade e por todos os conselhos. Obrigado pelo exemplo não apenas como médico, mas sobretudo como ser humano.

A Profa. Samia Demachki, obrigado pelo empenho e pelos valorosos conselhos. Sua dedicação ao trabalho e à docência nos inspiram a sermos melhores profissionais.

Ao Dr. Paulo Assumpção pela orientação e pela inspiradora dedicação à pesquisa.

A Ana Karyssa, Daniel e Jéssica pela ajuda na compartimentalização dos dados ao *RedCap* e análises estatísticas.

A todos os mestres que passaram pela nossa caminhada e ajudaram a construir quem somos hoje.

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens,
mas sim em ter novos olhos.”

MARCEL PROUST (1923)

RESUMO

Introdução: Câncer de estômago é uma das neoplasias de maior morbimortalidade que há, por esse motivo faz-se necessário a padronização de estratégias de tratamento no serviço público.

Objetivos: Relatar a experiência da equipe oncológica do Hospital Universitário João de Barros Barreto com o protocolo FLOT, no período de 2017 a 2023. Especificamente: avaliar a tolerância ao tratamento quimioterápico, descrevendo a taxa de toxicidade; caracterizar os desfechos clínicos dos pacientes, as sobrevidas global e livre de doença; avaliar o impacto do estadiamento clínico e patológico e a resposta patológica na sobrevida global dos pacientes e avaliar o impacto da razão de neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos na sobrevida global dos pacientes.

Casuística e Métodos: Nesta pesquisa, foram avaliados 300 prontuários e incluídos para estudo 123 pacientes que realizaram quimioterapia perioperatória e, destes, 118 submetidos à quimioterapia com FLOT. Foram utilizadas análises multivariadas, associando fatores clínicos e epidemiológicos, bem como cirúrgicos e patológicos, de estadiamento e desfecho. Neste estudo, foi usado o estimador Kaplan-Meier para impacto e análise de sobrevida global. **Resultados e Discussão:** Neste estudo, 65% dos pacientes são homens, 35% são mulheres, evidenciando perfil epidemiológico similar ao da literatura internacional. Em relação ao estadiamento clínico (EC), 54% dos pacientes eram EC I e II, enquanto 46% eram EC III. Ademais, 95,9% dos pacientes iniciaram quimioterapia com FLOT, 114 (92%) realizaram cirurgia e 75 (60,97%) realizaram adjuvância. Realizadas, também, análises laboratoriais, determinando duas razões: neutrófilo/linfócito e plaquetas/linfócitos, além de outros indicadores laboratoriais para correlacionar estes fatores com o óbito dos pacientes. Em termos de resposta patológica, 47% dos pacientes, após a neoadjuvância, progrediram para ypN0 e 53% para ypN+, números compatíveis com a literatura internacional. Outrossim, 14,9% dos pacientes tiveram resposta patológica completa e 85,1% tiveram regressão tumoral parcial. A mediana da sobrevida livre de doença entre os pacientes ypN0 é de 24 meses e os pacientes ypN+ tem esta medida de 14 meses, e 50% dos pacientes ainda estão em seguimento. Em relação aos óbitos, 3 pacientes (2,44%) faleceram em decorrência de toxicidades no tratamento, dentre os que realizaram cirurgia, 15 pacientes (13,15%) faleceram no pós-cirúrgico e, entre os 123 pacientes, 36 (29,27%) dos pacientes faleceram. enquanto 76 (61,79%) estão vivos 11 (8,94%) perderam seguimento. **Conclusão:** O perfil epidemiológico dos pacientes deste estudo são semelhantes aos da literatura internacional. A relação plaqueta/linfócito se mostrou um preditor de sobrevida. A taxa de resposta patológica completa foi 14,9%. Pacientes com

resposta patológica completa, ou seja, ypT0ypN0, que receberam alta do procedimento cirúrgico, estão vivos e sem evidência de doença. A sobrevida global mediana dos pacientes deste estudo foi de 23,6 meses.

Palavras-chave: quimioterapia perioperatória; câncer gástrico; resposta patológica.

ABSTRACT

Introduction: Gastric cancer is one of the neoplasms with the highest morbidity and mortality rates, that's why it necessitates the standardization of treatment strategies in the public healthcare system. **Objectives:** Report the experience of the oncology team at Hospital Universitário João de Barros Barreto with the FLOT protocol, from 2017 to 2023. Specifically: evaluate tolerance to chemotherapy treatment, describing the toxicity rate; characterize the clinical stages of patients, such as overall and disease-free survival; evaluate the impact of clinical and pathological staging and pathological response on the overall survival of patients and evaluate the impact of the ratio of neutrophils/lymphocytes and platelets/lymphocytes on the overall life of patients. **Method:** In this retrospective study, 300 medical records were evaluated, and 123 patients who underwent perioperative chemotherapy were included for analysis, with 118 of them receiving FLOT chemotherapy. Multivariate analyses were used, associating clinical, epidemiological, surgical, and pathological factors, as well as staging and outcomes. Chi-square tests, Fisher's exact test for very low counts, and Kaplan-Meier estimator for impact and overall survival analysis were employed. **Results and Discussion:** In this study, 65% of the patients were male and 35% were female, demonstrating an epidemiological profile similar to international literature. Regarding clinical staging (CS), 54% of patients were CS I and II, while 46% were CS III. Furthermore, 95.9% of patients initiated chemotherapy with FLOT, 114 (92%) underwent surgery, and 75 (60.97%) received adjuvant therapy. Laboratory analyses were also performed, determining two ratios: neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte, along with other laboratory indicators to correlate these factors with patient mortality. In terms of pathological response, 47% of patients progressed to ypN0 and 53% to ypN+ after neoadjuvant therapy, numbers consistent with international literature. Moreover, 14.9% of patients had a complete pathological response, and 85.1% had partial tumor regression. The median disease-free survival among ypN0 patients was 24 months, while ypN+ patients had a median of 14 months, with 50% of patients still under follow-up. Regarding deaths, 3 patients (2.44%) died due to treatment toxicities, 15 patients (13.15%) died post-surgery, and among the 123 patients, 36 (29.27%) died, while 76 (61.79%) are alive, and 11 (8.94%) were lost to follow-up. **Conclusion:** The epidemiological profile of patients in this study is similar to that of international literature. The platelet/lymphocyte ratio was shown to be a predictor of survival. The rate of complete pathological response was 14.9%. Patients with complete pathological

response, ypT0ypN0, who were discharged from the surgical procedures, are alive and disease-free. The median overall survival of patients in this study was 23,6 months.

Keywords: perioperative chemotherapy; gastric cancer; pathological response.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 no Brasil por sexo, exceto pele não melanoma	20
Figura 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 na Região Norte, por sexo, exceto pele não melanoma.....	21
Figura 3 – Impacto do estadiamento patológico na sobrevida global	55
Figura 4 - Impacto do estadiamento patológico ypT na sobrevida global.....	56
Figura 5 - Impacto do estadiamento patológico ypN na sobrevida global	56
Figura 6 - Impacto da resposta patológica na sobrevida global	57
Figura 7- Impacto do estadiamento patológico ypT0/T+ na sobrevida global.....	58
Figura 8 - Impacto do estadiamento patológico ypT0/T1ypN0 na sobrevida global	58
Figura 9 - Impacto do estadiamento patológico ypT0ypN0/N1 na sobrevida global.....	59
Figura 10 - Impacto do estadiamento clínico cT+ na sobrevida global.....	60
Figura 11 - Impacto do estadiamento clínico cN na sobrevida global	60
Figura 12 – Impacto do EC pré neoadjuvância na sobrevida global	61
Figura 13 - Impacto do número de ciclos quimioterápicos na sobrevida global	62
Figura 14 - Impacto da relação neutrófilos/linfócitos na sobrevida global	63
Figura 15 - Impacto da relação plaquetas/linfócitos na sobrevida global	63

FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 - Amostra do estudo	40
Fluxograma 2 - Distribuição do tratamento oncológico	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação macroscópica tumoral	19
Tabela 2 - Critérios para definição do T do estadiamento.....	20
Tabela 3 - Critérios para definição do N do estadiamento	20
Tabela 4 - Critérios para definição do M do estadiamento.....	21
Tabela 5 - Estadiamento Clínico	22
Tabela 6 - Estadiamento Patológico após Neoadjuvância.....	26
Tabela 7 - Sistema de Classificação de Regressão Tumoral Modificado de <i>Ryan</i>	28
Tabela 8 - Índice de Massa Corporal.....	31
Tabela 9 - Classificação <i>Eastern Cooperative Oncologic Group</i> (ECOG).....	32
Tabela 10 - Relação entre escore de KPS e ECOG	32
Tabela 11 - Aspectos epidemiológicos dos pacientes do estudo	38
Tabela 12 - Aspectos clínicos dos pacientes do estudo	38
Tabela 13 - Aspectos diagnósticos dos pacientes do estudo	40
Tabela 14 - Aspectos do estadiamento clínico dos pacientes do estudo	41
Tabela 15 - Aspectos do tratamento quimioterápico dos pacientes do estudo	43
Tabela 16 - Toxicidades associadas a quimioterapia.....	44
Tabela 17 - Aspectos cirúrgicos dos pacientes do estudo	46
Tabela 18 - Aspectos patológicos dos pacientes do estudo	47
Tabela 19 - Aspectos laboratoriais pré neoadjuvância dos pacientes do estudo	48
Tabela 20 - Aspectos laboratoriais pré cirurgia dos pacientes do estudo	49
Tabela 21 - Desfechos dos pacientes do estudo	51

LISTA DE SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CAP	<i>College of American Pathologists</i>
CG	Câncer Gástrico
CI	<i>Confidence Interval</i>
cRP	Resposta Patológica Completa
ECF	Epirrubicina, Cisplatina e Fluoruracila
ECX	Epirrubicina, Cisplatina e Capecitabina
EDA	Endoscopia digestiva alta
EOX	Epirrubicina, Oxaliplatina, Capecitabina
ESMO	<i>European Society For Medical Oncology</i>
FLOT	Fluoruracila, Leucovorin, Oxaliplatina e Docetaxel
FLOX	Leucovorin, 5-Fluoruracila, Oxaliplatina
Folfirinox	Fluoruracila, Leucovorin, Irinotecano e Oxaliplatina
FOLFOX	Fluoruracila, Oxaliplatina e Leucovorin
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
IMC	Índice de massa corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
JCOG	<i>Japan Clinical Oncology Group</i>
JGE	Junção gastroesofágica
JGCA	<i>Japanese Gastric Cancer Association</i>
N/L	Razão neutrófilo-linfócito
QT	Quimioterapia
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida livre de doença
TC	Tomografia Computadorizada
VLP	Videolaparoscopia
vs.	<i>versus</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Justificativa	18
1.2 Objetivos	18
1.2.1 Objetivo Geral	18
1.2.2 Objetivos específicos	18
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 Câncer gástrico	20
2.2 Diagnóstico e estadiamento clínico	21
2.3 Parâmetros Laboratoriais	25
2.4 Tratamento	26
2.5 Classificação, Graduação Histológica e Estadiamento Patológico	29
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	32
3.1 Tipo de pesquisa	32
3.2 Local do estudo	32
3.3 Período do estudo	32
3.4 População e amostra do estudo	32
3.4.1 Critérios de inclusão	32
3.4.2 Critérios de exclusão	33
3.5 Coleta de dados	33
3.5.1 Avaliação da amostra do estudo	33
3.5.2 Avaliação epidemiológica	34
3.5.3 Avaliação clínica	34
3.5.4 Avaliação diagnóstica e prognóstica	36
3.5.5. Quimioterapia Perioperatória	36
3.5.6 Avaliação cirúrgica	36
3.5.7 Avaliação histopatológica da peça cirúrgica e Citologia Oncótica do lavado peritoneal	37
3.5.8 Avaliação de parâmetros hematológicos e bioquímicos	37
3.5.9 Avaliação dos desfechos	38
3.6 Análise de dados	39
4 RESULTADOS	40

4.1 Resultados da coleta de dados	40
4.2 Relação entre parâmetros clinicopatológicos com sobrevida global	55
4.2.1 Estadiamento patológico e sobrevida global	55
4.2.2 Estadiamento clínico pré neoadjuvância	59
4.2.3 Ciclos neoadjuvância	61
5 DISCUSSÃO	64
5.1 Epidemiologia	64
5.2 Diagnóstico e estadiamento	65
5.3 Tratamento	68
5.4 Análise hematológica e bioquímica	69
5.5 Sobrevida e resposta patológica	70
5.6 Mortalidade	72
6 CONCLUSÃO	74
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE ANAMNESE PARA CÂNCER GÁSTRICO	76
REFERÊNCIAS	79

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença de largo espectro, cuja característica primordial é o desenvolvimento de células anormais que crescem além dos seus limites habituais de maneira desordenada, podendo invadir órgãos adjacentes e à distância, em um processo conhecido como metástase (OPAS/OMS, 2020). O câncer gástrico (CG) merece destaque, pois é a quinta neoplasia maligna mais incidente e a quarta mais letal do mundo, estimando-se 1.089.103 casos e 768.793 mortes no mundo em 2020 (SUNG *et al.*, 2021), com taxas de sobrevida reservadas, com uma sobrevivência relativa de 5 anos de 18 a 33% na Europa (VAN VELZEN *et al.*, 2023).

No Brasil, excetuando-se pele não-melanoma, o câncer de estômago é o quarto mais incidente nos homens e o sexto entre as mulheres e, é estimado para cada ano do triênio de 2023-2025, cerca de 21.480 novos casos (INCA, 2022). Em termos de mortalidade, em 2020, ocorreram 13.850 óbitos por câncer de estômago no país, correspondendo a 6,54 mortes a cada 100 mil brasileiros. Na população masculina, foram 8.772 óbitos, equivalente a 8,47 mortes a cada 100 mil homens (INCA, 2022).

Na região Norte, segundo o Instituto Nacional do Câncer, o CG é a segunda neoplasia que mais afeta homens, ficando atrás apenas de câncer de próstata, ao passo que entre as mulheres é a quinta mais frequente. Há hipóteses de que essa elevada incidência se dá devido às altas taxas de infecções por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), bactéria intimamente ligada ao câncer gástrico, no norte brasileiro (BRAGA *et al.*, 2022).

Para Martel *et al.* (2020), o *H. pylori* é o agente infeccioso mais relacionado ao desenvolvimento do câncer, representando a causa de 89% dos casos de câncer gástrico não-cárdia. A existência e contribuição de outras bactérias para a carcinogênese gástrica tem sido amplamente discutida (ASSUMPÇÃO *et al.*, 2019).

Pretendendo reduzir a pressão sobre os sistemas públicos de saúde e reduzir os impactos da doença na vida das pessoas acometidas pelo câncer, a Organização Mundial da Saúde recomenda estratégias para detecção precoce da doença e devido acesso ao sistema de saúde para tratamento (OPAS/OMS, 2020). Entretanto, no mundo ocidental, os pacientes com CG são diagnosticados geralmente com doença avançada, tanto regional quanto metastática, com sobrevida em 5 anos de 32% e 5,5%, respectivamente (HOWLADER *et al.*, 2021). O diagnóstico tardio é decorrente do desenvolvimento silencioso da doença e da ausência de rastreamento populacional sistematizado, com exceção de países asiáticos.

Apesar de avanços na terapia multimodal, cirúrgica, perioperatória e sistêmica, o prognóstico dos pacientes é decorrente principalmente do estadiamento clínico feito no momento do diagnóstico. Devido a custo-efetividade desfavorável para a realização de rastreamento de forma populacional, exceto nos países com taxa de incidência extremamente elevada, o diagnóstico de CG permanece baseado em sintomas na maior parte do mundo (XIA; AADAM, 2022).

Nesse contexto, diversos estudos demonstraram efetividade na associação de quimioterapia perioperatória com a cirurgia, a qual atualmente é a principal terapia resolutiva do câncer gástrico, em comparação com a realização da cirurgia isolada, com o intuito de aumentar a sobrevida do paciente e as taxas de ressecção completa do tumor, além de diminuir o estágio tumoral (KOBAYASHI; KODERA, 2017). Dentre esses estudos, merecem destaque: *MAGIC Trial* (2006), *FNCLCC/FFCD* (2011) e *FLOT4* (2016, 2019), os quais vêm sendo utilizados como referência para definir o padrão de tratamento de CG localmente avançado mundialmente. Dessa forma, a terapia sistêmica perioperatória, composta por ciclos quimioterápicos pré-operatórios (neoadjuvância) e pós-operatórios (adjuvância), demonstrou ganhos em sobrevida global nesses estudos e tornou-se a estratégia padrão no mundo ocidental (ESMO, 2022).

Dado o tema em questão, este trabalho objetiva relatar a experiência da utilização de quimioterapia perioperatória, em especial com regime de FLOT, em pacientes com câncer gástrico localmente avançado e ressecável no Hospital Universitário João de Barros Barreto, de Belém do Pará. Atualmente, no Sistema Único de Saúde, os pacientes diagnosticados com câncer de estômago localmente avançado têm um prognóstico reservado em decorrência de diversos fatores, dentre eles a não exequibilidade de novos protocolos terapêuticos, os quais se revelaram positivos em termos de sobrevida global e qualidade de vida durante o tratamento, segundo Al-Batran *et al.* (2019).

Isto posto, é necessário pontuar que a realização de quimioterapia perioperatória possui dificuldades logísticas e estruturais para sua real utilização no sistema público, o qual apresenta elevada demanda e limitações orçamentárias. Apesar de bem estabelecida na América do Norte e Europa, sendo utilizada como protocolo padrão nestas regiões, ainda não há consenso no Brasil acerca da indicação desta modalidade de tratamento, conforme publicado por Barchi *et al.* (2020), e necessita estudos nacionais quanto à sua aplicação no cenário público de saúde.

Assim, este trabalho relatará a experiência da realização da quimioterapia perioperatória associada à cirurgia como tratamento para pacientes com câncer gástrico ressecável no sistema público. Esta mudança de paradigma mostra-se imprescindível, pois, apesar de se mostrar mais

complexa ao mesclar o tratamento quimioterápico sistêmico e a cirurgia oncológica, apresenta melhores desfechos para os pacientes.

1.1 Justificativa

O relato de experiência de novos tratamentos com quimioterapia perioperatória no sistema único de saúde são escassos no Brasil. Dessa forma, esta publicação se mostra necessária para verificar os efeitos deste tratamento multimodal, bem como as dificuldades de sua aplicação, na população brasileira.

Apesar dos benefícios conhecidos acerca do tratamento quimioterápico perioperatório, a sua realização dentro dos protocolos estabelecidos pelas principais sociedades de cancerologia no mundo, como a *European Society For Medical Oncology* (ESMO), ainda está reservada no Brasil, em grande maioria aos serviços privados. Para além disso, deve-se pensar na melhoria global do serviço prestado à população, pois o tratamento quimioterápico posto neste estudo tem benefícios de sobrevida superiores aos tratamentos já estabelecidos no sistema único de saúde.

À vista disso, o relato da experiência deste serviço na vanguarda do tratamento ao paciente com câncer de estômago localmente avançado faz-se essencial para visualização de um novo horizonte para o serviço público de saúde, tratando-se da utilização de ferramentas multimodais em conjunto com quimioterapia perioperatória.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Relatar a experiência da utilização de quimioterapia perioperatória em pacientes com câncer gástrico localmente avançado e ressecável no Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de 2017 a 2023.

1.2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar os perfis epidemiológico e clínico dos pacientes;
- Determinar a frequência dos achados endoscópicos do estadiamento clínico, das características tumorais, de aspectos cirúrgicos e histopatológicos da peça cirúrgica;
- Avaliar a tolerância ao tratamento quimioterápico, descrevendo a taxa de toxicidade;

- Caracterizar os desfechos clínicos dos pacientes, as sobrevidas global e livre de doença;
 - Avaliar o impacto do estadiamento clínico e patológico com a sobrevida global dos pacientes;
 - Avaliar o impacto do número de ciclos da quimioterapia perioperatória na sobrevida global dos pacientes;
 - Avaliar o impacto da razão de neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos na sobrevida global dos pacientes;
 - Avaliar o impacto da resposta patológica na sobrevida global dos pacientes.
- .

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Câncer gástrico

O câncer gástrico (CG) é uma doença heterogênea, a qual apresenta diversas apresentações clínicas e diferentes evoluções, a depender do período do diagnóstico, *status* clínico do paciente e tratamento ofertado (BARCHI *et al.*, 2020a). Ainda sobre essa disposição clínica, a doença se apresenta inicialmente de maneira silenciosa ou com sintomas iniciais inespecíficos, como dor abdominal e perda de peso (XIA; AADAM, 2022).

Além disso, é fundamental entender os fatores de risco associados a essa doença para implementar estratégias eficazes de prevenção e tratamento, como a já citada infecção pela bactéria *H. pylori*; fatores genéticos; história familiar de câncer de estômago; tabagismo; consumo excessivo de álcool e idade avançada (LÓPEZ *et al.*, 2023). Também há estudos que apontam a presença de comorbidade como fator de risco importante, haja vista que se associa a prognósticos negativos no CG (MORISHIMA *et al.*, 2019). A combinação de sintomas com estes achados merece investigação adequada por meio de endoscopia digestiva alta com biópsia, visto que esse é o principal método de diagnóstico do CG (BARCHI *et al.*, 2020b).

O CG tem alta importância epidemiológica, sendo uma das neoplasias mais prevalentes globalmente, com importante morbimortalidade no Brasil, em especial na região Norte, devido ao maior acometimento por *H. pylori* em relação a países norte americanos e europeus (CHEN *et al.*, 2024). Segundo a última publicação de estimativa de câncer do INCA (2022), é previsto que o câncer gástrico afete pouco mais de 21 mil novos casos no Brasil para cada ano do triênio 2023-2025, sendo 8.140 mil casos em mulheres e 13.340 mil casos em homens, tornando-o o segundo tipo mais frequente de câncer em homens e o sexto em mulheres (Figura 1).

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

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%			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.

Na região norte, ainda segundo o INCA, é apresentada uma distribuição diferente, a qual é influenciada por fatores ambientais, culturais, sociais e econômicos. Assim sendo, o câncer gástrico aparece como a segunda maior causa de câncer entre homens e quinta maior causa entre as mulheres (Figura 2).

Figura 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 na Região Norte, por sexo, exceto pele não melanoma

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	2.760	26,5%			Mama feminina	2.410	22,4%
Estômago	1.200	11,5%			Colo do útero	1.980	18,4%
Traqueia, brônquio e pulmão	880	8,5%			Cólon e reto	740	6,9%
Cólon e reto	690	6,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	650	6,0%
Cavidade oral	440	4,2%			Estômago	630	5,9%
Leucemias	440	4,2%			Leucemias	350	3,3%
Fígado	430	4,1%			Ovário	340	3,2%
Sistema nervoso central	320	3,1%			Fígado	320	3,0%
Esôfago	270	2,6%			Glândula tireoide	320	3,0%
Laringe	260	2,5%			Sistema nervoso central	270	2,5%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2022

2.2 Diagnóstico e estadiamento clínico

O início do processo de diagnóstico se dá a partir da identificação dos sintomas de alarme sugestivos de câncer gástrico, como dispepsia, dor abdominal, perda de peso, plenitude gástrica e anorexia (perda de apetite), também podendo apresentar disfagia e regurgitação, de acordo com localização do tumor no estômago (SMYTH *et al.*, 2020). Ainda, a detecção de *H. pylori* também pode ser um sinal importante para maior investigação, a depender do quadro clínico, visto que sua presença é identificada em grande parte dos casos de câncer de estômago (ITO; TANAKA; CHAYAMA., 2021).

A realização de Endoscopia Digestiva Alta (EDA) associada à biópsia é o padrão-ouro para o diagnóstico de CG, nas quais fornecem informações macro e microscópicas do tumor, respectivamente (ESMO, 2022). A última atualização em inglês feita pela *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA) acerca das classificações do câncer de estômago categoriza a macroscopia do tumor em 6 tipos, com base no aspecto da mucosa superficial gástrica, conforme representado na Tabela 1 (*Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition*, 2011). Os aspectos microscópicos serão discutidos na seção 2.5.

Tabela 1- Classificação macroscópica tumoral

Grau	Classificação macroscópica
0 - Superficial	Típica de tumores T1
1 - Polipoide	Tumor polipoide, nitidamente demarcado da mucosa circundante.
2 - Ulcerado	Tumor ulcerativo com bordas elevadas, rodeado por uma parede gástrica espessada com margens nítidas.
3 - Infiltrativo e ulcerado	Tumor ulcerativo com bordas elevadas, rodeado por uma parede gástrica espessada sem margens nítidas.
4 - Infiltrativo difuso	Tumor sem ulceração marcada com borda e sem essas bordas elevadas, parede gástrica espessa e endurecida, a margem não está clara.
5 - Não classificável	Tumor que não pode ser classificado dentre nenhum destes tipos.

Fonte: *The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association*, 2011

Além disso, a extensão ou estágio do câncer no momento do diagnóstico é um fator chave que define o prognóstico e é um elemento crítico na determinação do tratamento apropriado com base na experiência e nos resultados de grupos de pacientes anteriores com estádios semelhantes (AJCC, 2018). Para definição do estadiamento clínico, pode ser realizado: (1) Tomografia Computadorizada (TC) de tórax e abdome, para detectar linfadenopatia local/distante e doença metastática ou ascite; (2) Videolaparoscopia (VLP) com lavado peritoneal, para excluir metástases ocultas em peritônio ou diafragma; (3) Ecoendoscopia, para determinar extensão proximal e distal do tumor (ESMO, 2022). Sendo assim, de acordo com o 2º Consenso Brasileiro de Câncer Gástrico, é consolidado que o estadiamento a ser adotado atualmente é o TNM da UICC/AJCC 8ª edição (BARCHI *et al.*, 2020b).

A classificação TNM (Tumor, Linfonodo e Metástase) provém informações acerca do tamanho do tumor e invasão deste na parede gástrica, bem como a quantidade de linfonodos da cadeia ganglionar acometidos por células neoplásicas e, por fim, se há metástase à distância, esta classificação é fundamental para desfechos e prognóstico dos pacientes (INCA, 2022). Esta categorização é descrita pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), representado na Tabela 2.

Tabela 2 - Critérios para definição do T do estadiamento

Categoria T	Critério
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : tumor intraepitelial sem invadir a lâmina própria, displasia de alto grau
T1	Tumor invade a lâmina própria, mucosa muscular ou submucosa
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou a mucosa muscular
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor penetra o tecido conectivo subseroso, sem invadir o peritônio visceral ou estruturas adjacentes
T4	Tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes
T4a	Tumor invade a serosa (peritônio visceral)
T4b	Tumor invade estrutura e órgãos adjacentes

Fonte: American Joint Committee on Cancer, 2018

Na Tabela 3, verifica-se a categorização “N” do TNM. Na prática clínica, os linfonodos locorregionais geralmente são considerados suspeitos para envolvimento tumoral se apresentarem formato arredondado e/ou um diâmetro do seu menor eixo acima de 10mm. Essa avaliação deve ser feita por meio de exames de imagem, sendo o preferencial a tomografia computadorizada com contraste (UICC/AJCC, 2018).

Tabela 3 - Critérios para definição do N do estadiamento

(continua)

Categoria N	Critério
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados

Tabela 3 - Critérios para definição do N do estadiamento

(conclusão)	
Categoria N	Critério
N0	Sem metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em um ou dois linfonodos regionais
N2	Metástase em três a seis linfonodos regionais
N3	Metástase em sete ou mais linfonodos regionais
N3a	Metástase em sete a quinze linfonodos regionais
N3b	Metástase em 16 ou mais linfonodos regionais

Fonte: *American Joint Committee on Cancer*, 2018

Em relação à categoria “M” do estadiamento TNM, ilustrada na Tabela 4, é verificada a presença ou não de doença à distância, ou seja, de metástase, sendo referido como M0 a ausência de metástase a distância e M1 a presença de metástase à distância vista por meio de exames de imagem, biópsia ou de acordo com sinais e sintomas (UICC/AJCC, 2018).

Tabela 4 - Critérios para definição do M do estadiamento

Categoria M	Critério
M0	Sem metástase à distância
M1	Com metástase à distância

Fonte: *American Joint Committee on Cancer*, 2018

Ademais, é possível realizar a combinação do estágio do tumor (T), somado ao estágio linfonodal (N) e, à presença ou não de metástase (M), como demonstrado na Tabela 5. Segundo a AJCC, para cada combinação destes três fatores, considerada a classificação clínica do TNM (cTNM), há um estágio clínico correspondente, o qual é estabelecido de EC0 a EC IVB, indispensável para definir o tratamento, com proposta curativa ou paliativa, bem como a modalidade a ser seguida.

Tabela 5 - Estadiamento Clínico

Categoria T	Categoria N	Categoria M	Estádio Clínico
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1, N2 ou N3	M0	IIA
T2	N1, N2 ou N3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T3	N1, N2 ou N3	M0	III
T4a	N1, N2 ou N3	M0	III
T4b	Qualquer N	M0	IVA
Qualquer T	Qualquer N	M1	IVB

Fonte: *American Joint Committee on Cancer*, 2018 (adaptado)

2.3 Parâmetros Laboratoriais

Há diversos estudos que buscam outras formas de avaliar prognósticos para complementar os já existentes. Assim, a resposta inflamatória sistêmica tem sido considerada um parâmetro promissor para avaliação de prognóstico, tendo em vista sua relação com a progressão tumoral (HIRAHARA *et al.*, 2019).

A relação plaquetas-linfócitos e a razão neutrófilos-linfócitos ganharam relevância como marcadores da resposta inflamatória, e, por se associarem à sobrevida dos pacientes são considerados bons parâmetros para prever prognóstico nos casos de CG (WANG *et al.*, 2023). Esta discussão ganhou destaque a partir da revisão feita por Balkwill e Mantovani em 2001, a qual refere que macrófagos associados a tumores quando são ativados de forma correta podem destruir células cancerígenas, porém, de forma antagônica, podem gerar um ambiente propenso a angiogênese e invasão tumoral. Szor *et al.* (2017) referem que as diversas formas de estabelecer o ponto de corte para definir quais razões são consideradas altas ou baixas, como mediana e percentil 75%, aumentam a dificuldade de comparação entre os estudos.

Outra medida laboratorial que tem se mostrado importante no CG é a albumina sérica, na qual seus baixos níveis podem indicar pior prognóstico da doença e se associam a estádios patológicos tumorais avançados (COSTA *et al.*, 2023).

Ademais, a anemia também é um parâmetro laboratorial relevante, uma vez que é um dos sinais clínicos que pode indicar investigação para diagnóstico do CG (SMYTH *et al.*, 2020) e pode ser adquirida ao longo do tratamento por toxicidades da quimioterapia (QT) neoadjuvante ou adjuvante (AL-BATRAN *et al.*, 2019). Um estudo recente realizado por Benson *et al.* (2021) demonstrou resultados significativos na relação entre a presença de anemia com tumores de estágio mais avançado (T3/4 e/ou N+). Somado a isso, a anemia em pacientes com CG no momento pré-operatório é comumente detectada e tem sido associada a maior tempo de internação pós-operatória, assim como à maior taxa de complicações cirúrgicas e mortalidade, além de ser um indicador importante para maior possibilidade de necessidade de transfusão sanguínea ou ocorrências de eventos cardiovasculares adversos na cirurgia (BENSON *et al.*, 2021).

2.4 Tratamento

Existem diversas opções de tratamento para o câncer gástrico, como terapia endoscópica, cirúrgica e paliativa, e a definição da modalidade de terapia a ser escolhida depende da evolução do tumor e das condições clínicas do paciente (AJANI *et al.*, 2022). É possível definir o *performance status* (PS, ou escala de desempenho), do paciente, ou seja, a caracterização de sua capacidade funcional, a fim de auxiliar na mensuração dos possíveis efeitos negativos que o tratamento oncológico pode trazer. Assim, as principais classificações utilizadas como ferramentas para determinar o PS são: a escala de desempenho *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e a escala *Karnofsky Performance Status* (KPS), sendo ECOG ≥ 3 e KPS $< 60\%$ indicadores de prognóstico ruins e sugerem realização de cuidados paliativos (AJANI *et al.*, 2022).

Em relação aos tumores gástricos localmente avançados e ressecáveis, portanto, com proposta curativa da doença, o tratamento efetivo segundo as literaturas mundiais consiste em realizar quimioterapia perioperatória, composta por neoadjuvância e adjuvância, e cirurgia, pois este método mostrou-se mais eficiente e benéfico quando comparado à realização de cirurgia isolada (JOSHI *et al.*, 2021). Desse modo, a utilização de tratamento quimioterápico perioperatório no câncer gástrico ressecável tornou-se o padrão no mundo ocidental para aqueles pacientes com $\geq cT2$ e/ou com linfonodos perigástricos positivos.

Nesse sentido, o estudo *MAGIC Trial* foi o primeiro a relatar a superioridade do tratamento quimioterápico perioperatório sobre a cirurgia isolada em pacientes com câncer gastroesofágico ressecável (CUNNINGHAM *et al.*, 2006). Foram randomizados 503 pacientes entre QT perioperatória (n=250) e cirurgia (n=253). O regime de QT consistia em três ciclos pré-operatórios e três ciclos pós-operatórios de Epirrubicina (50 mg/m²) e Cisplatina (60 mg/m²) no dia 1 e infusão contínua de Fluorouracil (200 mg/m²/dia) durante 21 dias. A taxa de complicações pós-operatórias foi similar entre os grupos de quimioterapia perioperatória e cirurgia isolada (46% e 45%, respectivamente), assim como a taxa de mortalidade dentro de 30 dias após a cirurgia (5,6% e 5,9%, respectivamente). Comparado a cirurgia isolada, o grupo de quimioterapia pós-operatória apresentou uma maior probabilidade de sobrevida global (razão de risco para morte de 0,75; IC95% 0,6 a 0,93; p=0,009) e maior taxa de sobrevida em 5 anos (36% versus 23%) e maior probabilidade de sobrevida livre de progressão (*hazard ratio* para progressão de 0,66; IC95% 0,53 a 0,81; p < 0,001).

O estudo *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial* (EORTC) 40954, que avaliou o uso de QT perioperatória comparado a cirurgia isolada em pacientes com câncer gastroesofágico ressecável, foi interrompido por baixa inclusão após 144 pacientes randomizados (SCHUHMACHER *et al.*, 2010). Apesar de não demonstrar ganho de sobrevida global, reforçou que o tratamento perioperatório promove regressão tumoral (taxa de ressecção R0 de 81,9% no grupo de quimioterapia versus 66,7% no grupo cirurgia; p=0,036) e reduz a taxa de pacientes com linfonodos positivos (61,4% no grupo quimioterapia versus 76,5% no grupo cirurgia; p=0,018).

Um estudo francês (FNCLCC/FFCD) randomizou 224 pacientes com adenocarcinoma do esôfago inferior, da junção gastroesofágica (JGE) ou estômago para QT perioperatória e cirurgia (n=113) ou cirurgia isolada (n=111) (YCHOU *et al.*, 2011). O regime de quimioterapia utilizou 2 ou 3 ciclos neoadjuvantes de Cisplatina 100 mg/m² do dia 1 e infusão contínua de Fluorouracil 800 mg/m²/dia durante 5 dias consecutivos a cada 28 dias e 3 ou 4 ciclos pós-operatórios do mesmo esquema. Tendo como desfecho primário a sobrevida global, o estudo demonstrou que o tratamento perioperatório aumentou significativamente a taxa de ressecção curativa (84% v 73%; P=0.04), a sobrevida livre de doença (taxa em 5 anos: 34% v 19%; HR, 0.65; 95% CI, 0.48 a 0.89; P=0.003) e a sobrevida global (taxa em 5 anos: 38% v 24%; razão de risco [HR] para morte: 0.69; 95% CI, 0.50 a 0.95; P=0.02).

Outro estudo (FLOT4), alemão, em sua fase III, randomizou 716 pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da JGE ressecável e sem evidência de metástase à distância, com estágio clínico $\geq$ cT2 e/ou com linfonodos regionais positivos (cN+) para receber quimioterapia

perioperatória com dois esquemas distintos e posteriormente cirurgia (AL-BATRAN *et al.* 2019). Os esquemas quimioterápicos comparados foram ECF ou ECX (Epirrubicina 50 mg/m² e Cisplatina 60 mg/m² no dia 1 e Fluorouracil 200 mg/m² endovenoso ou Capecitabina 1250 mg/m² oral nos dias 1 a 21) com 3 ciclos pré-operatórios e 3 ciclos pós-operatório em 350 pacientes, e FLOT (Fluorouracil 2.600 mg/m² em infusão de 24 horas, Leucovorin 200 mg/m², Oxaliplatina 85 mg/m² e Docetaxel 50 mg/m²) em 356 pacientes, administrado em 4 ciclos pré-operatórios e 4 ciclos pós-operatórios, sendo realizado um ciclo a cada 2 semanas.

Como resultado do estudo alemão, o regime FLOT se mostrou mais efetivo em relação ao ECF/ECX, com maior taxa de regressão tumoral completa (15% vs 6%; $p=0.02$), maior sobrevida global (razão de risco [HR] 0.77; 95% intervalo de confiança [CI; 0.63 a 0.94]; sobrevida global mediana, 50 meses [38.33 a não alcançado] vs 35 meses [27.35 a 46.26]), e maior sobrevida livre de doença (HR, 0.75; 95% CI, 0.62–0.91; $p=0.0036$).

Ainda, o FLOT4 apresentou resultados patológicos na fase II do estudo (AL-BATRAN *et al.*, 2016), a qual demonstrou maior regressão patológica completa em pacientes que utilizaram FLOT, em comparação aos que realizaram ECF/ECX. Nos pacientes que receberam FLOT, a resposta tumoral completa ocorreu em 16% da amostra e a subtotal em 21%, sendo as duas associadas a um parâmetro preditor de maior sobrevida.

Outro fator que tem sido avaliado com a crescente aplicação de quimioterapia perioperatória diz respeito às toxicidades que podem ser causadas pelos diversos regimes quimioterápicos, as quais geralmente se manifestam de forma branda, mas há casos em que os efeitos adversos da QT podem resultar em morte, como ilustrado por Al Batran *et al.* (2019). As toxicidades decorrentes da quimioterapia devem ser levadas em consideração, pois podem indicar redução de dose, alteração do esquema de quimioterapia ou mesmo interrupção do tratamento (JAPANESE GASTRIC ASSOCIATION, 2023).

Atualmente, a ressecção cirúrgica nos casos de EC Ib-III permanece como a modalidade mais importante no tratamento com proposta curativa do CG, feita através da gastrectomia total ou subtotal, a depender da margem de ressecção que pode ser obtida, associada principalmente à linfadenectomia a D2, mas ainda há ampla discussão quanto à extensão da dissecação linfonodal (ESMO, 2022). O procedimento cirúrgico pode ser realizado tanto por via convencional (laparotomia) como por via videolaparoscópica, sendo esta última mais segura, mas reservada a tumores EC I, sem evidências suficientes de benefício para os casos de EC II/III (HUANG *et al.*, 2021). A classificação de risco cirúrgico realizada antes da cirurgia é importante, pois auxilia a prever possíveis complicações operatórias e é baseada em idade, sexo, comorbidade, entre outros fatores (JEONG *et al.*, 2023).

Adicionalmente, considerando todos os efeitos sistêmicos que a quimioterapia perioperatória e a cirurgia podem causar, é necessário fazer acompanhamento regular do paciente após o tratamento, a fim de tratar novos sintomas ou carências nutricionais decorrentes de todo o processo terapêutico, realizar apoio psicológico e investigar possíveis recidivas do tumor (ESMO, 2022). As implicações tardias do tratamento do CG ainda são pouco discutidas e estudadas, pois as terapias curativas são recentes e o conceito de sobrevivência ao CG ainda está em evolução (ESMO, 2022).

2.5 Classificação, Graduação Histológica e Estadiamento Patológico

Os aspectos microscópicos são fundamentais para a classificação do tumor e indicação de prognóstico. A classificação histológica da OMS descreve os padrões papilar, tubular, mucinoso, misto e pouco coeso, como uma opção para definir o tipo histológico, sendo sugerido seu uso juntamente com a classificação de Lauren (intestinal, difuso, misto ou indeterminado). O tumor também pode ser categorizado quanto a seu grau de diferenciação em relação ao tecido de origem, podendo ser bem, moderadamente ou pouco diferenciado, sendo este último um tumor mais agressivo, de crescimento acelerado e de pior prognóstico (OMS, 2019).

Ademais, é possível realizar o estadiamento patológico com base no anatomopatológico da peça cirúrgica, e deve ser analisado em conjunto com o estadiamento clínico e com as características residuais da lesão após o procedimento cirúrgico para avaliar a resposta patológica ao tratamento pré-cirúrgico (AJCC, 2018). Com o intuito de se adequar ao aumento dos índices de utilização da quimioterapia pré-cirúrgica, a AJCC criou um estadiamento patológico adaptado para aplicar no pós-operatório de pacientes que realizaram neoadjuvância, chamado de ypTNM, com variação entre EC I-IV, exposto na Tabela 6.

Tabela 6 - Estadiamento Patológico após Neoadjuvância

(continua)

Categoria ypT	Categoria ypN	Categoria M	Estadiamento
T1	N0 ou N1	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N2 ou N3	M0	II
T2	N1 ou N2	M0	II

Tabela 6 - Estadiamento Patológico após Neoadjuvância

(conclusão)			
Categoria ypT	Categoria ypN	Categoria M	Estadiamento
T3	N0 ou N1	M0	II
T4a	N0	M0	II
T2	N3	M0	III
T3	N2 ou N3	M0	III
T4a	N+	M0	III
T4b	Qualquer N	M0	III
Qualquer T	Qualquer N	M1	IV

Fonte: *American Joint Committee on Cancer*, 2018 (adaptado)

Nesta classificação, a categoria ypT avalia a presença de carcinoma residual no leito da parede gástrica, sendo ypT0 a ausência de células malignas na área da lesão, e a categoria ypN é classificado de acordo com a presença (ypN+) ou ausência (ypN0) de células tumorais em linfonodos. Somado a isso, o ypM será classificado de acordo com a presença de foco metastático biopsiado após a neoadjuvância, ou de forma semelhante ao cM, no caso de metástases detectadas por exames de imagem.

Apesar dos benefícios da criação do ypTNM, esta classificação tem como fator limitante a ausência de classificação ypT0, a qual configura regressão completa do tumor primário e quando associado a ypN0 representaria resposta patológica completa ao tratamento pré-operatório (ZHU *et al.*, 2020). À vista disso, diversos estudos como Zhu *et al.* (2020) e Lin *et al.* (2019) sugerem a inclusão desta categoria, levando em consideração sua relevância no prognóstico dos pacientes oncológicos.

Assim sendo, a graduação da regressão tumoral ao tratamento pré-operatório pode ser classificada por meio de diversos sistemas de graduação, sendo o Sistema de Classificação de Regressão Tumoral Modificado de Ryan, ilustrado na Tabela 7, proposto pela AJCC e pelo CAP. Esta classificação varia entre 0 a 3, sendo o 0 correspondente à regressão completa no leito tumoral ao tratamento, ou seja, sem células tumorais resultantes viáveis, e 3 sendo pouca ou nenhuma resposta ao tratamento, persistindo com extenso câncer residual (AJCC, 2018).

Tabela 7 - Sistema de Classificação de Regressão Tumoral Modificado de *Ryan*

Escore de regressão tumoral	Descrição
0	Sem células de câncer viáveis (resposta completa)
1	Células tumorais isoladas ou pequenos grupos de células tumorais (resposta quase completa)
2	Câncer residual com evidência de regressão tumoral, mas mais do que células tumorais isoladas ou pequenos grupos de células tumorais (resposta parcial)
3	Câncer residual extenso sem evidência de regressão tumoral (pouca ou nenhuma resposta)

Fonte: *Ryan et al.*, 2005

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Tipo de pesquisa

O presente estudo é do tipo observacional retrospectivo e descritivo-analítico, compreendendo o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2023. Dado a aprovação da coleta de dados pelo Conselho de Ética e Pesquisa, foi iniciada a coleta de dados dos pacientes com câncer gástrico localmente avançado compreendido neste corte de tempo.

3.2 Local do estudo

Esta pesquisa foi realizada no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB)-Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), sendo que os autores e o orientador têm vínculo com o Instituto de Ciências Médicas da Universidade Federal do Pará.

3.3 Período do estudo

A coleta de dados foi realizada no período compreendido entre dezembro de 2022 e janeiro de 2024.

3.4 População e amostra do estudo

Este estudo terá como foco o adenocarcinoma, visto que é o mais prevalente entre os tipos de câncer gástrico. Desta forma, a população estudada consiste em todos os pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma gástrico localmente avançado atendidos no HUJBB que tenham iniciado protocolo de quimioterapia perioperatória neste período. Os pacientes da amostra foram selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão.

3.4.1 Critérios de inclusão

- Ter mais de 18 anos;
- Possuir diagnóstico de adenocarcinoma gástrico localmente avançado confirmado por histopatológico;
- Ter o estômago como sítio primário do câncer;

- Ter iniciado o esquema de quimioterapia perioperatória.

3.4.2 Critérios de exclusão

- Não possuir prontuário eletrônico no Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitário do HUIBB;
- Possuir doença metastática, portanto, estágio clínico IV;
- Ter realizado terapia de conversão;
- Ter a data do início do tratamento fora do período do estudo.

3.5 Coleta de dados

3.5.1 Avaliação da amostra do estudo

Os dados do presente estudo foram coletados em prontuários presentes no AGHUX somado à análise dos laudos histopatológicos. Após a coleta, os dados foram armazenados em um primeiro momento através do *software Microsoft Office Excel 2019* e, posteriormente, na plataforma *RedCap*. Importante pontuar que os dados foram coletados de forma retrospectiva, ou seja, não houve realocação de informações dentro dos prontuários dos pacientes após o início deste estudo, a não ser os referentes às suas consultas de rotina já agendadas que eventualmente ocorreram após o início da coleta de dados. Nestes casos, houve uma atualização das variáveis após a última avaliação do paciente na UNACON.

Para localizar os pacientes que realizaram tratamento para câncer gástrico e, posterior a isto, fazer o trabalho de inclusão e exclusão dos pacientes de acordo com os critérios abordados, o serviço de enfermagem da UNACON/HUIBB buscou por todos os pacientes atendidos pelo serviço de oncologia, cadastrados com CID 10 - C16.0 (neoplasia maligna de estômago) nos prontuários do AGHUX, e forneceu uma lista dos resultados com as matrículas dos pacientes, para que estes pudessem ser localizados no sistema hospitalar.

A partir da busca destes pacientes, foram coletados dados de 73 variáveis, as quais estão agrupadas, compreendendo informações de epidemiologia, diagnóstico e estadiamento, tratamento quimioterápico e cirúrgico, dados patológicos e seguimento dos pacientes. Dessa forma, com esta conformação de coleta de dados, foi possível depreender análises acerca do tratamento ofertado a estes pacientes desde o momento de chegada ao serviço, até o acompanhamento oncológico e alta do serviço após conclusão do tratamento.

3.5.2 Avaliação epidemiológica

Quanto aos dados epidemiológicos, buscou-se por: (1) sexo; (2) idade, calculada a partir da data do nascimento até a data da última consulta, no caso de pacientes vivos, ou data no óbito, em casos de falecimento; e (3) procedência, a partir do endereço cadastrado no AGHUX ou pelo relato do paciente registrado em consulta.

3.5.3 Avaliação clínica

Na avaliação clínica, foi feito o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), através do registro em prontuário de peso e altura na primeira consulta oncológica ou em outra consulta prévia ao início do tratamento quimioterápico, no caso da primeira não possuir este dado. O IMC foi calculado pela fórmula $IMC (Kg/m^2) = peso/(altura)^2$, e os dados obtidos foram analisados de acordo com os parâmetros da Organização Mundial de Saúde, os quais estão expostos na Tabela 8.

Tabela 8 - Índice de Massa Corporal

IMC	Descrição
<18,5	Baixo peso
18,5 a 24,9	Eutrofia (peso adequado)
25,0 a 29,9	Sobrepeso
30,0 a 34,9	Obesidade grau I
35,0 a 39,9	Obesidade grau II
≥ 40,0	Obesidade grau III

Fonte: Ministério da Saúde, 2022

Os dados clínicos avaliaram o conjunto de sintomas iniciais da doença e a presença e descrição de comorbidades por meio do relato do paciente registrado em prontuário, sendo que estes dados podem se apresentar isoladamente ou em conjunto. A capacidade de desempenho adotada para avaliar a capacidade funcional dos pacientes foi a ECOG, descrita na Tabela 9, e esta foi obtida seja pelo registro do ECOG em prontuário, seja pela descrição da *performance* clínica do paciente no momento da consulta.

Tabela 9 - Classificação Eastern Cooperative Oncologic Group (ECOG)

Grau	ECOG Performance status
0	Plenamente ativo, capaz de prosseguir com a performance antes da doença, sem restrições.
1	Restrição em atividades físicas extenuantes, porém deambula e é capaz de realizar trabalhos leves.
2	Deambula e é capaz de ter seu autocuidado, porém não trabalha e passa pelo menos 50% do dia não restrito ao leito.
3	Capaz apenas de autocuidados limitados, restrito a leito pelo menos 50% das horas em que está acordado.
4	Completamente inválido, não é capaz de nenhum ato de autocuidado e totalmente restrito ao leito.
5	Paciente falecido

Fonte: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/> (acessado em 2 de abril de 2024)

Ainda, os pacientes que tinham em prontuário o registro do grau de desempenho na escala KPS foram convertidos para escala ECOG, por meio da utilização da Tabela disponibilizada pela ESMO, a qual correlaciona as escalas e apresenta os graus equivalentes de cada uma, conforme expressa a Tabela 10.

Tabela 10 - Relação entre escore de KPS e ECOG

KPS	ECOG
90/100%	0
70/80%	1
50/60%	2
30/40%	3
10/20%	4
0	5

Fonte: ESMO, 2024

3.5.4 Avaliação diagnóstica e prognóstica

As informações diagnósticas coletadas consistem em: localização do tumor, presença de *H. pylori*, classificação macroscópica e presença de obstrução pilórica. Todos estes dados foram obtidos a partir de registros em prontuário e a classificação macroscópica foi feita através da categorização proposta pela JGCA. Também foi realizado o cálculo de tempo, em meses, entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo (data da biópsia por EDA). Quando a data do início dos sintomas não estava especificada foi considerado o dia 15 do mês no qual o paciente relatou o primeiro sintoma.

Além disso, o estadiamento clínico definido para os pacientes desta análise, foi realizado de acordo com o manual de estadiamento da AJCC de 2018. Os estadiamentos foram realizados a partir dos resultados obtidos de tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome, somado aos resultados da videolaparoscopia diagnóstica, nos pacientes que realizaram este procedimento, em concordância com o preconizado pela Sociedade Europeia de Oncologia Médica. A definição do estadiamento foi feita por meio de análise conjunta das descrições de TCs e VLP, obtidas em prontuário, com um médico oncologista, a fim de investigar evidência de doença a distância.

3.5.5. Quimioterapia Perioperatória

Foi realizada análise para avaliação do tempo em meses que o paciente levou para iniciar o tratamento, sendo delimitado da data da EDA com biópsia positiva para adenocarcinoma gástrico até o dia do primeiro ciclo de neoadjuvância. Em relação à quimioterapia perioperatória, foi coletado o tipo de regime quimioterápico adotado, o número de ciclos neoadjuvantes, adjuvantes e totais, o tempo em dias entre o primeiro e último ciclo de cada momento da quimioterapia e a descrição das toxicidades reportadas pelos pacientes e registradas em prontuário. Acerca das toxicidades, estas foram classificadas em graus de zero a cinco, de acordo com a classificação proposta na 5ª versão do *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, elaborado pelo *National Cancer Institute*.

3.5.6 Avaliação cirúrgica

Análises acerca dos dados cirúrgicos de cada paciente foram feitas tanto pelos registros em prontuários de consultas ambulatoriais ou de evoluções médicas durante a internação

realizados pela equipe de cirurgia responsável, quanto pela descrição cirúrgica disponibilizada no AGHUX a partir do ato operatório. Foram coletadas informações acerca do risco cirúrgico, via cirúrgica, tipo de ressecção operatória e tipo de linfadenectomia. Foram considerados os riscos cirúrgicos descritos com base na Associação Americana de Anestesiologistas, que classifica o risco em graus que variam de 1 a 6, de acordo com as suas definições pontuadas por Doyle e Garmon (2017). Outrossim, foi analisado o tempo entre o último ciclo da neoadjuvância e a data da cirurgia e o tempo entre a cirurgia e o primeiro ciclo da adjuvância.

3.5.7 Avaliação histopatológica da peça cirúrgica e Citologia Oncótica do lavado peritoneal

As informações histopatológicas da peça cirúrgica incluíram resposta patológica, classificação de Lauren, classificação da OMS, grau histológico e estadiamento patológico. Em relação à citologia oncótica do lavado peritoneal, apenas a conclusão. Vale ressaltar que todos os laudos com dados patológicos descritos nesta monografia foram revisados com profissional patologista com experiência em câncer gástrico e definidos por meio da utilização de protocolos consolidados, como os da AJCC (2018) e do CAP (*College of American Pathologists*, 2023).

Considerado como "resposta completa" os pacientes cujo estadiamento patológico T, apresentou ypT0, portanto, ausente de células tumorais residuais pelo AJCC (2018). Tendo em vista que a AJCC não faz classificação de ypT0ypN0/+ para definição do estágio patológico, esta pesquisa representará esta categoria como estágio 0 os pacientes que apresentaram estadiamento após a neoadjuvância como ypT0ypN0. Os pacientes com ypT0ypN1 devido ao estadiamento linfonodal foram classificados como EC I.

3.5.8 Avaliação de parâmetros hematológicos e bioquímicos

A coleta dos dados laboratoriais foi feita diretamente do sistema de informações do Hospital João de Barros Barreto, dessa forma, os valores de referência usados para análise neste estudo são equivalentes aos utilizados pelo laboratório do hospital e, portanto, uniformes para todos os pacientes. Os resultados laboratoriais coletados foram provenientes de dois momentos distintos: o último exame laboratorial realizado antes do início da quimioterapia neoadjuvante e o último antes da cirurgia. Para análise da relação neutrófilos/linfócitos foi feita a divisão do número de neutrófilos pelo número de linfócitos do mesmo exame, e ele se aplica em relação a análise da razão plaquetas/linfócitos. Utilizadas a mediana de N/L e de P/L como ponto de corte para definir os valores altos e baixos das relações.

3.5.9 Avaliação dos desfechos

A fim de avaliar os desfechos dos pacientes, fez-se coleta sobre a presença ou ausência da doença após a quimioterapia e se a presença se dá por recidiva ou progressão de doença, sendo esta última definida como avanço da doença com surgimento de metástase durante a neoadjuvância. Foi definido como paciente com *status* “livre de doença” neste estudo o paciente que terminou a adjuvância e está em seguimento oncológico e, também, está sem evidência de recidiva da doença nos exames de imagem de controle. De forma oposta, pacientes que foram diagnosticados “com doença” tiveram este diagnóstico com biópsia e/ou exames de imagem comprovando a recidiva ou progressão de doença e o sítio na qual esta foi verificada.

Ainda, os óbitos foram verificados por meio do registro disponível na matrícula do paciente no HUIBB e pela checagem no Registro Hospitalares de Câncer (RHC), no caso de pacientes cujo eventual falecimento não constava no registro disponível na matrícula do paciente no HUIBB. A classificação de desfecho como "desconhecido" foi utilizada em pacientes cuja perda de seguimento não nos proporcionou saber o seu status atual com relação à doença e não há registro de óbitos nas plataformas utilizadas para verificação. Ademais, os sumários de óbito foram analisados a fim de obter maior compreensão da causa da morte e fazer busca ativa de pacientes que faleceram em até 90 dias do período pós-operatório sem ter tido alta hospitalar após a cirurgia.

Outrossim, serão apresentados dados de sobrevida neste estudo, os quais foram feitos a partir de três cálculos base. Em primeiro, o cálculo de sobrevida global (SG) a partir do diagnóstico da doença, o qual foi realizado subtraindo o tempo desde a última avaliação do paciente no serviço de oncologia do HUIBB até a data do diagnóstico com biópsia, ou, ainda, em pacientes que faleceram, subtraímos o tempo desde a data do seu óbito até data do diagnóstico com biópsia. Ademais, outra medida de sobrevida global realizada se deu a partir da subtração do tempo entre a última avaliação do paciente no serviço de oncologia e o início do tratamento ou, também, entre a data do óbito do paciente e o início do tratamento.

Por fim, um terceiro cálculo foi feito para determinar a sobrevida livre de doença (SLD), o qual teve como ponto de partida a cirurgia, momento em que o paciente fica sem doença, e teve como ponto final definido de acordo com a situação do paciente no tratamento, as quais são: (1) em pacientes que tiveram recidiva da doença, o período de SLD foi entre a cirurgia e a data da constatação da recidiva; (2) em pacientes que tiveram progressão da doença durante a neoadjuvância este número é zero, visto que não houve período livre de doença; (3) em pacientes que faleceram ainda no pós-cirúrgico, o período está compreendido entre a cirurgia e

a data do falecimento; (4) em pacientes que faleceram após finalização do tratamento, o período se dá entre a cirurgia e a data do óbito; finalmente, (5) em pacientes que evoluíram sem doença no pós-cirúrgico, a sobrevida livre de doença será o tempo entre a cirurgia e a última avaliação deste no centro oncológico do HUIBB.

3.6 Análise de dados

Inicialmente, os dados contínuos como marcadores hematológicos (neutrófilos, linfócitos e plaquetas) foram dicotomizados em alto e baixo de acordo com o valor da mediana (LIAN *et al.*, 2015).

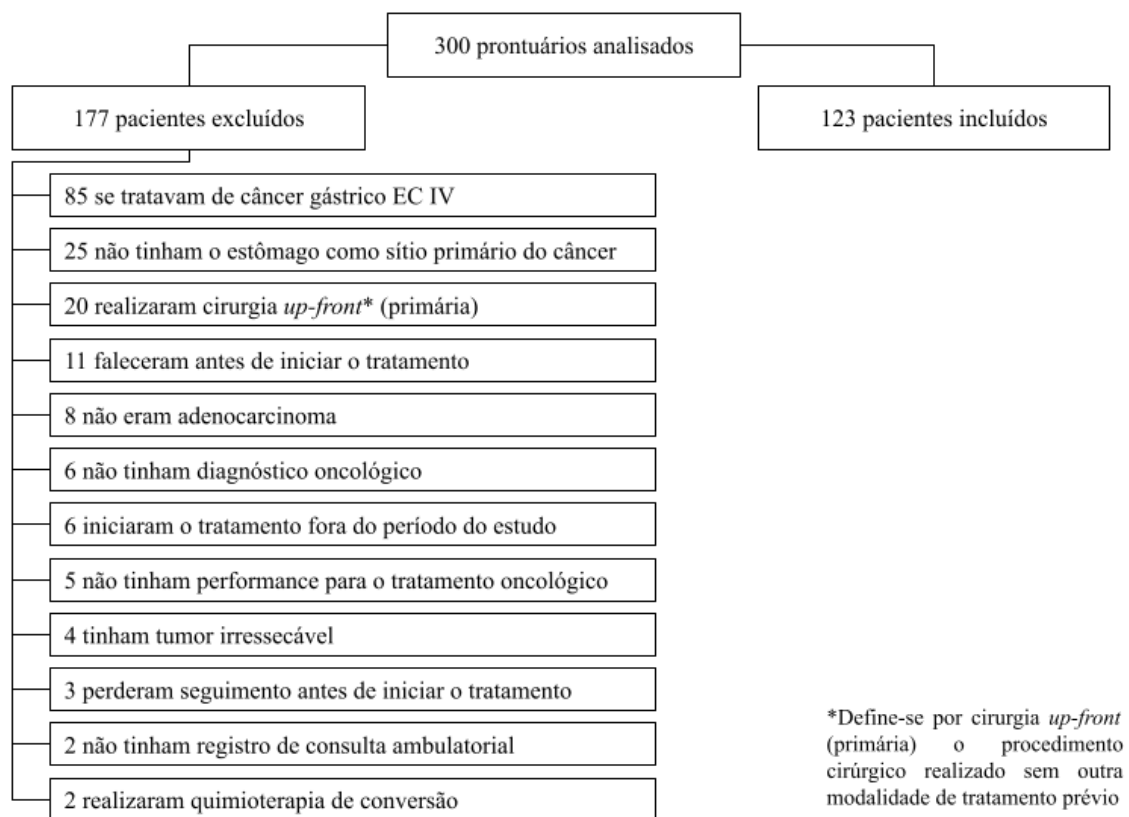
Para analisar o impacto das características clínico-patológicas na sobrevida global foi utilizado o estimador *Kaplan-Meier* (KM). A fim de estimar a diferença entre as curvas, adotou-se o teste *log-rank*, considerando $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. Essas análises foram realizadas, utilizando a biblioteca *Survival* disponível do *software* R (THERNEAU, 2024).

4 RESULTADOS

4.1 Resultados da coleta de dados

Este presente estudo foi realizado por meio da análise de 300 prontuários de pacientes oncológicos, cadastrados como CID 10 - C16.0, atendidos no HUIBB no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2023. Dos prontuários verificados, 123 pacientes foram elegíveis e incluídos no estudo, ao passo que 177 foram excluídos por motivos diversos, conforme especificado no Fluxograma 1.

Fluxograma 1 - Amostra do estudo



Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Quanto aos dados epidemiológicos, detalhados na Tabela 11, foi possível verificar predominância de homens em relação a mulheres, com idades entre 25 a 84 anos, tendo quase a totalidade da amostra procedente de cidades paraenses, sendo 69 pacientes advindos da região metropolitana de Belém e o restante do interior do estado.

Tabela 11 - Perfil epidemiológico dos pacientes do estudo

Característica	Descrição
Idade (n=123)	
Média (min-máx)	60,16 (25-84)
<60, n (%)	52 (42,27%)
60-69, n (%)	42 (34,15%)
≥70, n (%)	29 (23,58%)
Sexo (n=123)	n (%)
Masculino	79 (64,23%)
Feminino	44 (35,77%)
Procedência (n=123)	n (%)
Região metropolitana de Belém-PA	68 (55,28%)
Interior do Pará	54 (43,9%)
Outros	1 (0,82%)

Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Em relação aos aspectos clínicos, o ECOG 1 foi o mais prevalente (68,91%) e o ECOG 2 foi relatado em 10,92% dos pacientes. A minoria dos pacientes tem registros de comorbidades, as quais destacam-se HAS e DM2. Adicionalmente, a epigastralgia foi o principal sintoma inicial em 61,34% dos pacientes, seja como um sintoma isolado ou inserido em um conjunto de sintomas (Tabela 12).

Ademais, o cálculo do IMC permitiu identificar pacientes variando entre baixo peso (IMC<18,5 Kg/m²) a portadores de obesidade grau II (IMC entre 35 e 39,9 Kg/m²), na qual a maioria pertence à faixa de normalidade. Também foi possível analisar o tempo entre primeiro sintoma e diagnóstico a partir da EDA de 107 pacientes, o qual alternou em valores entre 1 e 47,67 meses, com média de 9,5 meses.

Tabela 12 – Perfil clínico dos pacientes do estudo

(continua)

Característica	Descrição
Status performance (n=119)	n (%)
ECOG 0	24 (20,17%)
ECOG 1	82 (68,91%)
ECOG 2	13 (10,92%)

Tabela 12 – Perfil clínico dos pacientes do estudo

(conclusão)

Característica	Descrição
IMC (n=121)	n (%)
Baixo peso (<18,5)	14 (11,57%)
Normalidade (entre 18,5 e 24,9)	68 (56,20%)
Sobrepeso (entre 25 e 29,9)	30 (24,79%)
Obesidade Grau I (entre 30 e 34,9)	7 (5,79%)
Obesidade Grau II (entre 35 e 39,9)	2 (1,65%)
Obesidade Grau III (>40)	0 (0)
Presença de comorbidades (n=123)	n (%)
Presente	35 (28,45%)
Ausente	88 (71,55%)
Comorbidades (n=35)	n (%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	26 (74,29%)
Diabetes Mellitus 2	9 (25,71%)
HIV	2 (5,71%)
Enfisema Pulmonar	2 (5,71%)
Artrite reumatoide	1 (2,86%)
DPOC	1 (2,86%)
Osteoporose	1 (2,86%)
Insuficiência Coronariana	1 (2,86%)
Primeiro sinal/sintoma (n=119)	n (%)
Anemia	1 (0,84%)
Constipação intestinal	1 (0,84%)
Diarreia	3 (2,52%)
Disfagia	15 (12,6%)
Dispepsia	13 (10,92%)
Dor abdominal	10 (8,4%)
Emagrecimento	46 (38,66%)
Epigastralgia	73 (61,34%)
Hematêmese	4 (3,36%)
Melena	7 (5,88%)
Náuseas	18 (15,12%)
Pirose	9 (7,56%)
Plenitude gástrica	21 (17,64%)
Regurgitação	3 (2,52%)
Vômito	19 (15,97%)
Tempo entre primeiro sintoma e diagnóstico pela EDA em meses (n=107)	média (min-máx) 11 (1-47,67)

Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Em se tratando de informações diagnósticas, é importante pontuar que, nos coeficientes cuja representação do tempo seria um número decimal de mês abaixo de 1, foi arredondado para uma unidade de mês, facilitando a compreensão da tabela e, também, preservando a veracidade dos dados colhidos e analisados.

Somado a isso, a Tabela 13 evidencia a região antro-pilórica e o corpo do estômago como as áreas mais acometidas, de acordo com a região do tumor na EDA, e demonstra que os tumores, em sua maioria, são pouco diferenciados, bem como têm tipo ulcerado não delimitado como a apresentação macroscópica mais frequente. Quanto à obstrução pilórica, esta se mostrou ausente em 80,52% dos casos. A pesquisa de *H. pylori* foi positiva em 34,15% dos pacientes que tiveram registro em seu prontuário acerca dessa informação.

Tabela 13 – Características tumorais endoscópicas e histopatológicas da biópsia

Característica	Descrição
Localização do tumor na EDA (n=121)	n (%)
Cárdia	13 (10,74%)
Fundo	4 (3,31%)
Corpo	51 (42,15%)
Antro-piloro	53 (43,8%)
<i>H. pylori</i> (n=41)	n (%)
Positivo	14 (34,15%)
Negativo	27 (65,85%)
Grau histológico (n=100)	n (%)
Bem diferenciado	3 (3%)
Moderadamente diferenciado	39 (39%)
Pouco diferenciado	58 (58%)
Classificação macroscópica (n=43)	n (%)
I. Polipoide	3 (6,98%)
II. Ulcerado e delimitado	12 (27,91%)
III. Ulcerado não delimitado	21 (48,84%)
IV. Infiltrativo difuso	7 (16,27%)
Obstrução pilórica (n=77)	n (%)
Ausente	62 (80,52%)
Presente	15 (19,48%)

Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Em relação aos dados de estadiamento (Tabela 14), nenhuma tomografia de tórax demonstrou evidência de doença, ao passo que as tomografias de abdome dividem-se em: 20,51% com espessamento gástrico, 11,97% com linfonodo perigástrico suspeito, 18,8% com ambos e 48,72% dentro do padrão de normalidade. Além disso, constatou-se que, dos 83 pacientes que realizaram VLP, aproximadamente metade (49,4%), não evidenciou alterações metastáticas em peritônio, e apenas 19 têm registro do resultado da citologia oncológica, sendo 73,68% destes com resultado negativo para células malignas. Em relação ao estadiamento clínico, prevaleceu o estágio clínico III, com a ocorrência de T3 e N0 mais frequente.

Tabela 14 - Aspectos do estadiamento clínico

(continua)

Procedimentos Diagnósticos / Característica	Descrição
TC Tórax (n=108)	n (%)
Sem evidência de metástase	105 (97,22%)
Com evidência de metástase	3 (2,78%)
TC abdome (n=117)	n (%)
Normal	57 (48,72%)
Espessamento gástrico	24 (20,51%)
Linfonodo perigástrico suspeito	14 (11,97%)
Espessamento gástrico + linfonodo perigástrico suspeito	22 (18,8%)
Videolaparoscopia diagnóstica (n=123)	n (%)
Sim	83 (67,48%)
Não	40 (32,52%)
Achados videolaparoscopia diagnóstica (n=83)	n (%)
Extravasamento de serosa	13 (15,66%)
Linfonodomegalia	15 (18,07%)
Extravasamento de serosa + linfonodomegalia	14 (16,87%)
Sem alterações	41 (49,4%)
Citologia oncológica da VLP (n=19)	n (%)
Positivo	1 (5,26%)
Negativo	17 (89,48%)
Presença de células atípicas	1 (5,26%)
Estágio do tumor (cT), (n=122)	n (%)
T1	0 (0)
T2	29 (23,77%)
T3	59 (48,36%)
T4	34 (27,87%)

Tabela 14 - Aspectos do estadiamento clínico

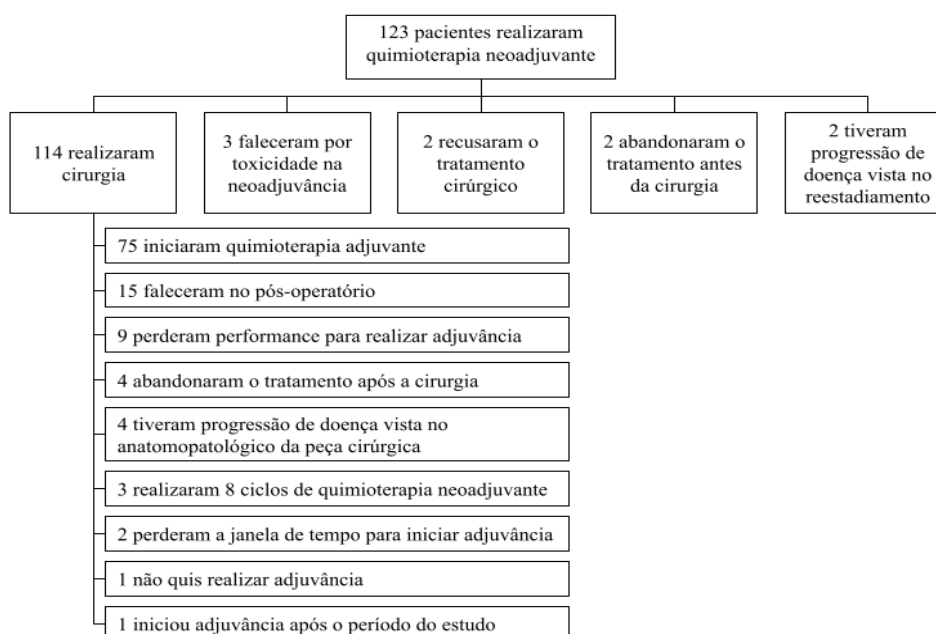
(conclusão)

Procedimentos Diagnósticos / Característica	Descrição
Status linfonodal (cN), (n=122)	n (%)
N0	56 (45,90%)
N1	41 (33,61%)
N2	22 (18,03%)
N3	3 (2,46%)
Estádio clínico (n=122)	n (%)
EC I	19 (15,45%)
EC IIa	10 (8,13%)
EC IIb	37 (30,08%)
EC III	56 (46,34%)

Fonte: elaborado pelos autores, 2024

A avaliação da quimioterapia perioperatória (Tabela 15), evidenciou o esquema FLOT como principal linha de tratamento, em geral com 4 ciclos pré-operatórios e 4 pós-operatórios, totalizando 8 ciclos, com toxicidades variáveis, isoladas ou em conjunto, com graus entre 1 e 4 (Tabela 16), predominando a diarreia. Diante disto, é importante destacar que apenas 75 (60,98%) pacientes iniciaram a quimioterapia adjuvante, sendo os 48 (39,02%) que não realizaram esta etapa do tratamento divididos conforme mostra o Fluxograma 2.

Fluxograma 2 - Distribuição do tratamento oncológico



Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Conjuntamente, a Tabela 15 destaca os períodos entre diagnóstico-início de neoadjuvância, neoadjuvância-cirurgia e cirurgia-adjuvância, os quais foram analisados com o intuito de verificar a influência destes intervalos no prognóstico da doença, sendo estes valores com mediana de 3,6, 2,08 e 2,1 meses, respectivamente. Também foi calculada a duração da neoadjuvância e da adjuvância, a partir da data do primeiro e último ciclo de cada etapa, o qual apresentou mediana de 45 dias tanto na quimioterapia pré-operatória, quanto na pós-operatória.

Tabela 15 - Aspectos do tratamento quimioterápico dos pacientes do estudo

(continua)

Característica	Descrição
Esquema neoadjuvância (n=123)	n (%)
FLOT	118 (95,94%)
Outros	5 (4,06%)
Número de ciclos neoadjuvantes (n=123)	n (%)
<4	13 (10,57%)
4	100 (81,3%)
>4	10 (8,13%)
Presença de toxicidades na neoadjuvância (n=123)	n (%)
Sim	90 (73,17%)
Não ou sem registro	33 (26,83%)
Tempo entre 1º e último ciclo neoadjuvante em dias (n=123)	mediana (min-máx) 45 (0-212)
Esquema adjuvância (n=75)	n (%)
FLOT	72 (96%)
Outros	3 (4%)
Número de ciclos adjuvantes (n=75)	n (%)
<4	25 (33,33%)
4	47 (62,67%)
>4	3 (4%)
Presença de toxicidades na adjuvância (n=75)	n (%)
Sim	42 (56%)
Não	33 (44%)
Tempo entre 1º e último ciclo adjuvante em dias (n=75)	mediana (min-máx) 45 (0-184)

Tabela 15 - Aspectos do tratamento quimioterápico dos pacientes do estudo

(conclusão)

Característica	Descrição
Número de ciclos totais (n=123)	n (%)
<8	67 (54,47%)
8	54 (43,90%)
>8	2 (1,62%)
Tempo entre diagnóstico-neoadjuvância em meses (n=123)	mediana (min-máx) 3,2 (0,73-12,34)
Tempo entre neoadjuvância-cirurgia em meses (n=114)	mediana (min-máx) 2,08 (0,23-9,73)
Tempo entre cirurgia-adjuvância em meses (n=75)	mediana (min-máx) 2,1 (0,97-5,67)

Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Tabela 16 - Toxicidades associadas a quimioterapia

(continua)

Toxicidade	Toxicidades Neoadjuvância (n=123)			Toxicidades Adjuvância (n=75)	
	Grau 1 e 2	Grau 3 e 4	Grau 5	Grau 1 e 2	Grau 3 e 4
Diarreia	43 (34,46%)	4 (3,25%)	0	24 (32%)	3 (4%)
Vômito	22 (17,89%)	0	0	6 (8%)	3 (4%)
Náuseas	48 (39,02%)	0	0	15 (20%)	1 (1,33%)
Leucopenia	1 (0,81%)	0	0	0	1 (1,33%)
Neutropenia	6 (4,89%)	10 (8,13%)	0	5 (6,67%)	2 (2,67%)
Anemia	2 (1,63%)	1 (0,81%)	0	0	0
Febre	1 (0,81%)	0	0	1 (1,33%)	0
Dor	5 (4,06%)	0	0	4 (5,34%)	0
Alopecia	5 (4,06%)	0	0	0	0
Astenia	22 (17,89%)	2 (1,63%)	0	8 (10,67%)	2 (2,67%)
Fadiga	9 (7,32%)	0	0	1 (1,33%)	0

Tabela 16 - Toxicidades associadas a quimioterapia

(conclusão)

Toxicidade	Toxicidades Neoadjuvância (n=123)			Toxicidades Adjuvância (n=75)	
	Grau 1 e 2	Grau 3 e 4	Grau 5	Grau 1 e 2	Grau 3 e 4
Inapetência	6 (4,89%)	1 (0,81%)	0	2 (2,67%)	0
Dermatite	2 (1,63%)	0	0	0	1 (1,33%)
Mucosite	8 (6,50%)	1 (0,81%)	0	0	1 (1,33%)
Neuropatia periférica	4 (3,25%)	0	0	0	2 (2,67%)
Plaquetopenia	2 (1,63%)	0	0	0	0
Melena	1 (0,81%)	0	0	0	0
Flebite	2 (1,63%)	0	0	0	0
Reação infusional	0	0	0	2 (2,67%)	0
Toxicidade resultando em morte	-	-	3 (2,44%)	-	-

Fonte: elaborado pelos autores, 2024

No que concerne à cirurgia (Tabela 17), é importante destacar que 9 pacientes não realizaram gastrectomia pelos seguintes motivos: 2 (1,63%) pacientes recusaram o procedimento cirúrgico, 2 (1,63%) abandonaram o tratamento durante a neoadjuvância, 2 (1,63%) apresentaram progressão e 3 (2,44%) faleceram por toxicidades durante a neoadjuvância (Fluxograma 2). Dentre os operados, percebe-se que a classificação de risco cirúrgico em ASA II (81,95%) é substancialmente maior que o restante, assim como a via convencional de gastrectomia (97,37%), entretanto, praticamente se iguala o tipo de ressecção cirúrgica entre os pacientes, sendo o tipo "total" (54,39%) ligeiramente maior que o "subtotal" (45,61%).

Tabela 17 - Aspectos cirúrgicos

Característica	n (%)
Risco Cirúrgico (n=72)	
ASA I	8 (11,11%)
ASA II	59 (81,95%)
ASA III	5 (6,94%)
Via cirúrgica (n=114)	
Convencional	111 (97,37%)
Videolaparoscópica	3 (2,63%)
Ressecção cirúrgica (n=114)	
Total	62 (54,39%)
Subtotal	52 (45,61%)
Linfadenectomia (n=107)	
D1	6 (5,61%)
D2	101 (94,39%)
D3	0

Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Através da análise dos laudos histopatológicos das peças cirúrgicas (Tabela 18), notou-se a classificação intestinal de Lauren ou tubular da OMS e o grau histológico pouco diferenciado como mais prevalentes dentre os tumores em que a resposta patológica não foi completa. Em relação à resposta patológica ao tratamento: 14,91% escore 0; 7,89% escore 1; 20,18% escore 2 e 57,02% escore 3. Quanto ao resultado da citologia oncótica do lavado peritoneal intra-operatório, 81,25% foram negativas e 18,75% suspeitas para malignidade.

No estadiamento patológico pTNM (Tabela 18) feito a partir da peça cirúrgica, a maioria dos tumores invade a camada subserosa do estômago (ypT3=36,84%), sem invadir peritônio visceral ou estruturas adjacentes, e não possui metástase em linfonodos regionais (ypN0=47,37%). O estadiamento ypT4 foi o segundo mais frequente, com 21,93%, seguido do ypT2 (14,04%) e ypT1 (12,28%).

Tabela 18 - Aspectos histopatológicos do adenocarcinoma gástrico pós-quimioterapia

(continua)

Característica	n (%)
Classificação de Lauren (n=95)	
Intestinal	54 (56,84%)
Difuso	32 (33,68%)
Misto	8 (8,42%)
Não definido	1 (1,05%)
Classificação OMS da peça (n=97)	
Papilar	0 (0)
Tubular	56 (57,73%)
Mucinoso	3 (3,09%)
Pouco coeso	29 (29,9%)
Adenocarcinoma com estroma linfoide	1 (1,03%)
Misto	8 (8,25%)
Grau histológico (n=97)	
Bem diferenciado	0 (0)
Moderadamente diferenciado	34 (35,05%)
Pouco diferenciado	62 (63,92%)
Não se aplica	1 (1,03%)
Resposta patológica (n=114)	
Escore 0	17 (14,91%)
Escore 1	9 (7,89%)
Escore 2	23 (20,18%)
Escore 3	65 (57,02%)
Citologia oncótica do lavado peritoneal (n=64)	
Positivo	12 (18,75%)
Negativo	52 (81,25%)
Estágio do tumor (ypT) (n=114)	
T0	17 (14,91%)
T1a	4 (3,51%)
T1b	10 (8,77%)
T2	16 (14,04%)
T3	42 (36,84%)
T4a	17 (14,91%)
T4b	8 (7,02%)

Tabela 18 - Aspectos histopatológicos do adenocarcinoma gástrico pós-quimioterapia

(conclusão)

Característica	n (%)
Status linfonodal (ypN), (n=114)	n (%)
N0	54 (47,37%)
N1	25 (21,93%)
N2	18 (15,79%)
N3a	13 (11,40%)
N3b	4 (3,51%)
Estádio Clínico (n=114)	n (%)
0	17 (14,91%)
I	25 (21,93%)
II	29 (25,44%)
III	37 (32,46%)
IV	6 (5,26%)

Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Quanto aos resultados do hemograma, estes foram obtidos em dois momentos: antes da quimioterapia neoadjuvante (Tabela 19) e anterior à cirurgia (Tabela 20). A avaliação nesses períodos tem intuito de verificar a influência da quimioterapia pré-operatória nesses parâmetros, em especial na relação neutrófilos/linfócitos, a qual alterou da média de 2,45 em um primeiro momento para 4,2 no período pré-operatório e a relação plaqueta/linfócitos, a qual teve média variando entre 178,57 e 171,08, antes e depois da quimioterapia. Em relação à albumina 3 pacientes apresentaram valores abaixo do valor de referência antes da neoadjuvância, e 8 antes da cirurgia.

Tabela 19 - Aspectos laboratoriais pré neoadjuvância dos pacientes do estudo

(continua)

Hemograma e Albumina pré-neoadjuvância	Descrição
Hemoglobina (n=119)	n (%)
<13,5	87 (73,11%)
13,5 - 17,8	31 (26,05%)
>17,8	1 (0,84%)

Tabela 19 - Aspectos laboratoriais pré neoadjuvância dos pacientes do estudo

(conclusão)

Hemograma e Albumina pré-neoadjuvância	n (%)
Leucócitos (n=119)	
<3600	7 (5,88%)
3600 - 11000	103 (86,55%)
>11000	9 (7,57%)
Neutrófilos (n=119)	
<1500	12 (10,84%)
1500 - 7000	95 (79,83%)
>7000	12 (10,84%)
Linfócitos (n=119)	n (%)
<1000	7 (5,88%)
1000 - 4500	110 (92,44%)
>4500	2 (1,68%)
Plaquetas (n=119)	n (%)
<140 mil	1 (0,84%)
140 mil - 400 mil	103 (86,55%)
>400 mil	15 (12,6%)
Albumina (n=19)	n (%)
<3,5	3 (2,52%)
3,5 - 4,8	16 (13,44%)
Relação neutrófilos/linfócitos, (n=119)	média (mín-máx)
	2,45 (0,07-23,24)
Relação plaquetas/linfócitos, (n=119)	média (mín-máx)
	178,57 (19,62-951,58)

Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Tabela 20 - Aspectos laboratoriais pré cirurgia dos pacientes do estudo

(continua)

Hemograma e Albumina pré-cirurgia	Descrição
Hemoglobina (n=113)	n (%)
<13,5	95 (84,07%)
13,5 - 17,8	17 (15,04%)
>17,8	1 (0,88%)
Leucócitos (n=113)	n (%)
<3600	6 (5,31%)
3600 - 11000	93 (82,3%)
>11000	14 (12,39%)

Tabela 20 - Aspectos laboratoriais pré cirurgia dos pacientes do estudo

(conclusão)

Hemograma e Albumina pré-cirurgia	Descrição
Neutrófilos (n=113)	n (%)
<1500	2 (1,77%)
1500 - 7000	89 (78,76%)
>7000	21 (18,58%)
Linfócitos (n=113)	n (%)
<1000	15 (13,27%)
1000 - 4500	98 (86,72%)
>4500	0
Plaquetas (n=113)	n (%)
<140 mil	4 (3,54%)
140 mil - 400 mil	101 (89,38%)
>400 mil	8 (7,08%)
Albumina (n=58)	n (%)
<3,5	8 (13,79%)
3,5 - 4,8	50 (86,21%)
Relação neutrófilos/linfócitos , (n=113)	média (mín-máx) 4,2 (0,45-35,25)
Relação plaquetas/linfócitos , (n=113)	média (mín-máx) 171,08 (52,73-769,38)

Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Os desfechos da doença foram avaliados em todos os pacientes (Tabela 21), com 91 pacientes evoluindo livre de doença até o momento da coleta de dados. Foram registrados 41 óbitos, dos quais 6 ocorreram dentro de 30 dias após a cirurgia e 9 entre 30 a 90 dias de pós-operatório, sendo que estes não receberam alta hospitalar desde o ato cirúrgico. Outros óbitos se dividiram em momentos distintos: durante a neoadjuvância por progressão da doença ou por toxicidade, e após a adjuvância, por recidiva ou progressão da doença após abandono de tratamento. Do mesmo modo, foram calculadas as sobrevidas global média e livre de doença, com média de 23,6 meses da sobrevida global calculada a partir da data do diagnóstico oncológico, 18,93 meses da SG obtida pela data do início do tratamento, e 16,01 meses de sobrevida livre de doença.

Tabela 21 - Desfechos dos pacientes do estudo

Desfechos	Descrição
Progressão durante a neoadjuvância, (n=123)	n (%)
Sim	9 (7,32%)
Não	114 (92,68%)
Sítio da progressão durante neoadjuvância (n=9)	n (%)
Peritônio	5 (55,52%)
Sítio primário	1 (11,12%)
Fígado	1 (11,12%)
Pâncreas	1 (11,12%)
Cólon Transverso	1 (11,12%)
Diagnóstico da progressão, (n=9)	n (%)
Histopatológico de Biópsia	7 (77,78%)
Imagem	1 (11,11%)
Clínica	1 (11,11%)
Evolução da doença após a realização de todos os ciclos (n=123)	n (%)
Livre de doença	91 (73,98%)
Com doença	32 (26,02%)
Óbito (n=123)	n (%)
Sim, com doença	21 (17,07%)
por progressão de doença durante a neoadjuvância	3 (2,44%)
por recidiva da doença	12 (9,76%)
após abandono de tratamento	3 (2,44%)
por toxicidade da neoadjuvância	3 (2,44%)
Sim, entre 0-30 dias de pós cirúrgico	6 (4,88%)
Sim, entre 30-90 dias de pós cirúrgico	9 (7,32%)
Desconhecidos (perda de seguimento)	12 (9,76%)
Não	75 (60,98%)
Sobrevida Global, calculada pela data do diagnóstico, em meses (n=123)	mediana (mín-máx) 23,6 (2,03-79,17)
Sobrevida Global, calculada pela data do início do tratamento, em meses (n=123)	mediana (mín-máx) 18,93 (0,9-77,3)
Sobrevida livre de doença, em meses (n=123)	mediana (mín-máx) 16,01 (0-189,1)

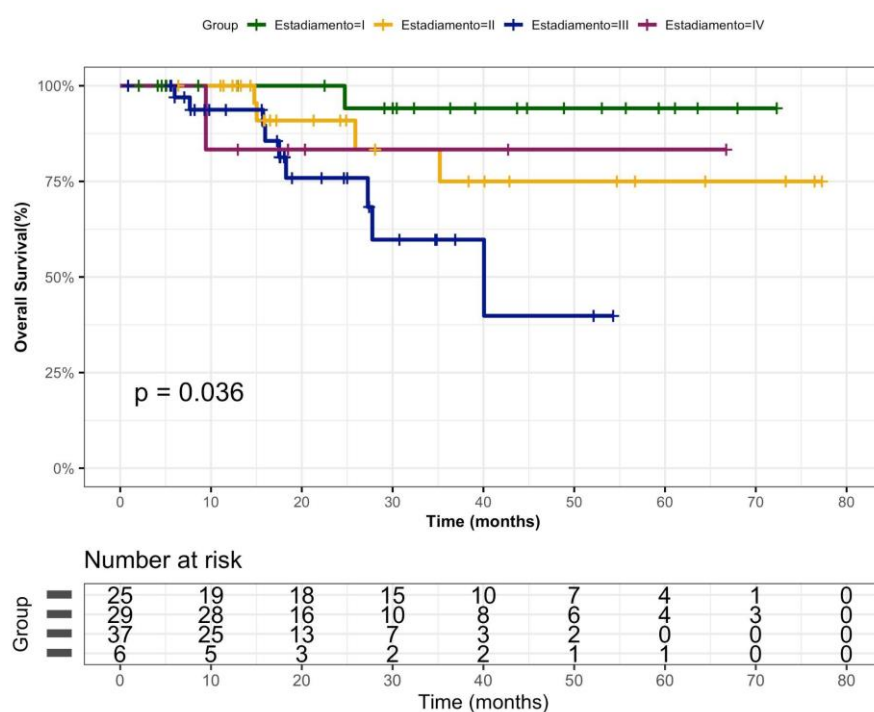
Fonte: elaborado pelos autores, 2024

4.2 Relação entre parâmetros clinicopatológicos com sobrevida global

4.2.1 Estadiamento patológico e sobrevida global

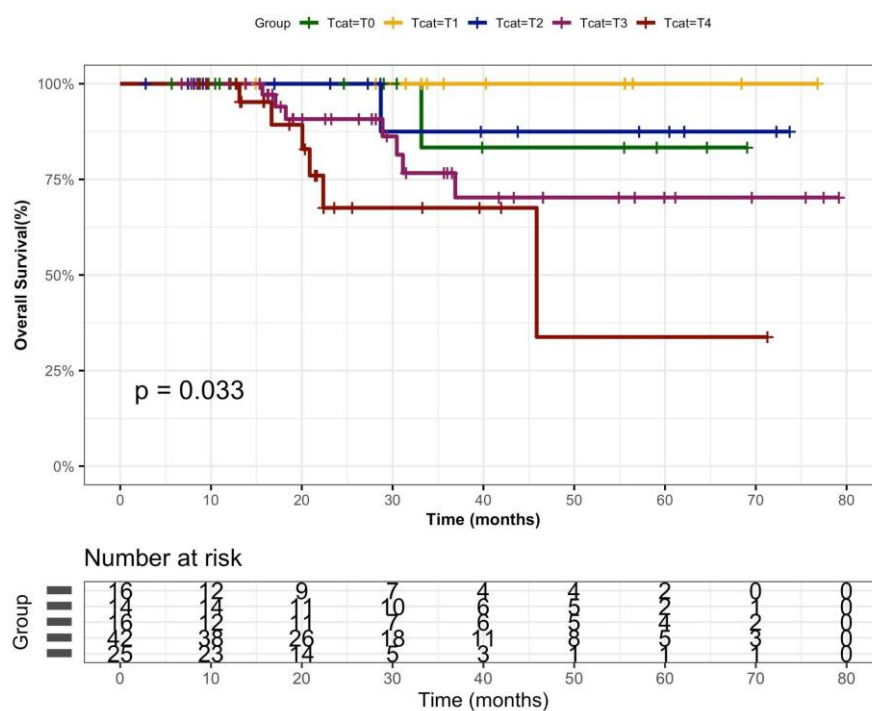
O estadiamento patológico agrupado ($p=0,036$), o ypT ($p=0,033$) e o ypN ($p=0,0053$) tiveram correlação significativa com a sobrevida global (Figuras 3, 4 e 5).

Figura 3 – Impacto do estadiamento patológico na sobrevida global



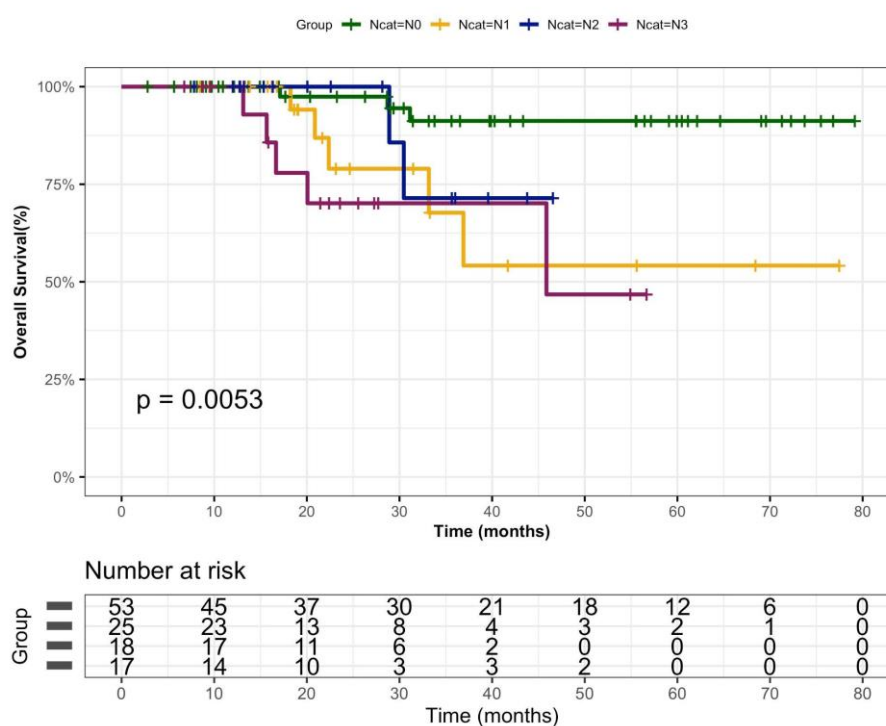
Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Figura 4 - Impacto do estadiamento patológico ypT na sobrevida global



Fonte: elaborado pelos autores, 2024

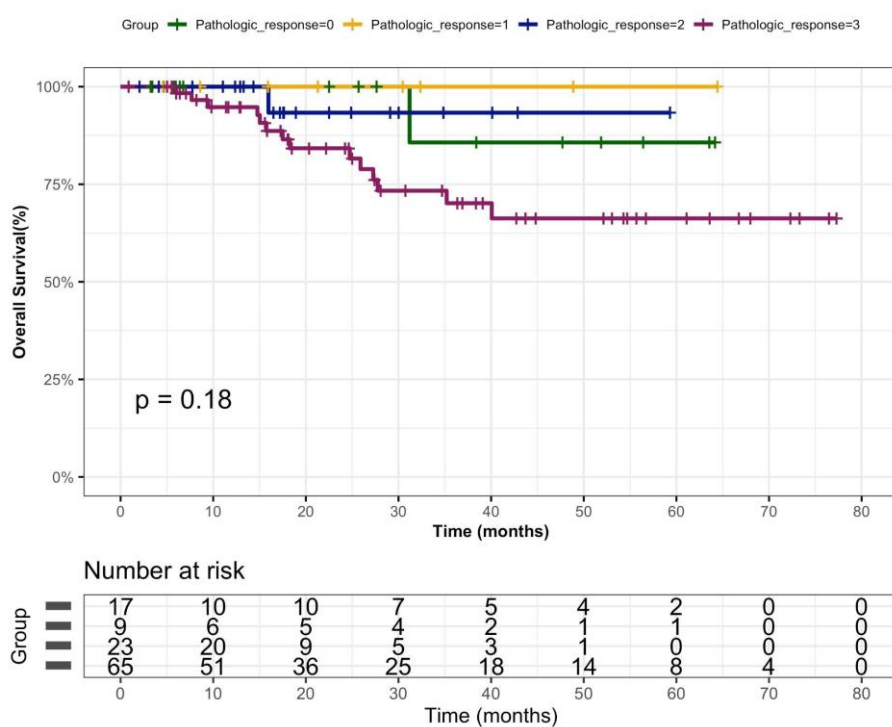
Figura 5 - Impacto do estadiamento patológico ypN na sobrevida global



Fonte: elaborado pelos autores, 2024

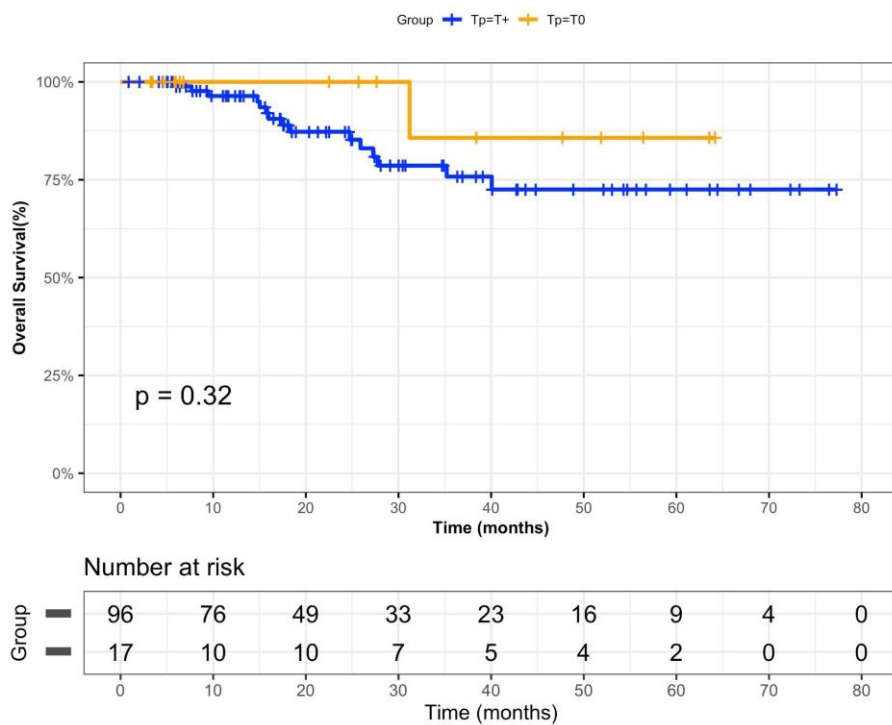
O grau de regressão tumoral ao tratamento neoadjuvante não foi correlacionado com a sobrevida global ($p=0,18$), expresso na Figura 6. Quando se comparou o ypT0 versus ypT+ de forma agrupada (1, 2, 3 e 4) não foi encontrada significância estatística (Figura 7). Todos os pacientes ypT0 ou ypT1 e ypN0 que receberam alta hospitalar continuam vivos e sem evidência de doença (Figura 8). Houve dois pacientes ypT0ypN1 que apresentaram regressão completa no leito tumoral, porém possuíam doença linfonodal (Figura 9). Um deles segue vivo e sem evidência de doença, enquanto outro teve recidiva e faleceu da doença.

Figura 6 - Impacto da resposta patológica na sobrevida global



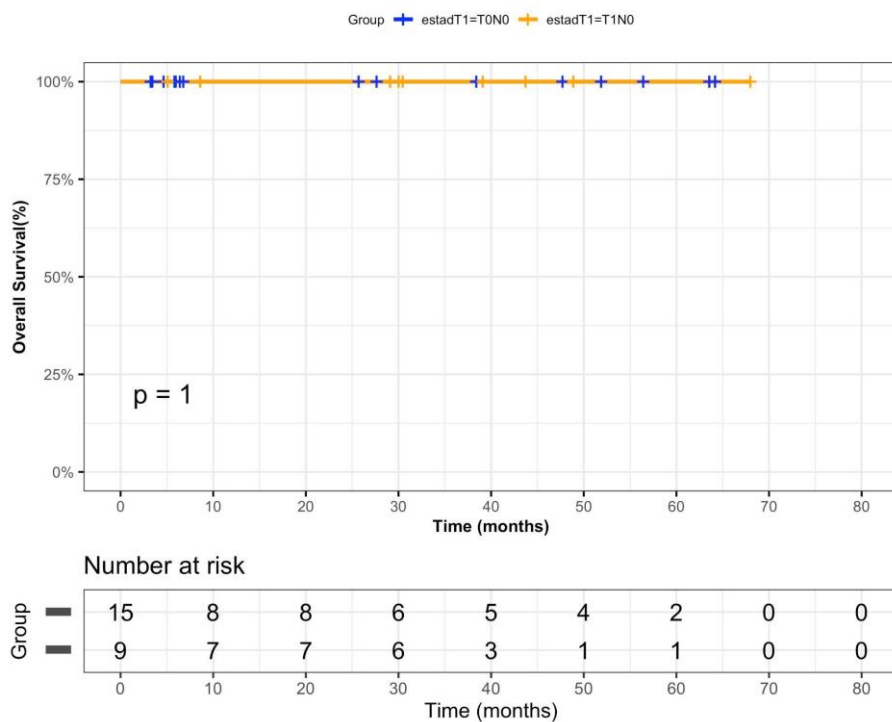
Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Figura 7- Impacto do estadiamento patológico ypT0/T+ na sobrevida global



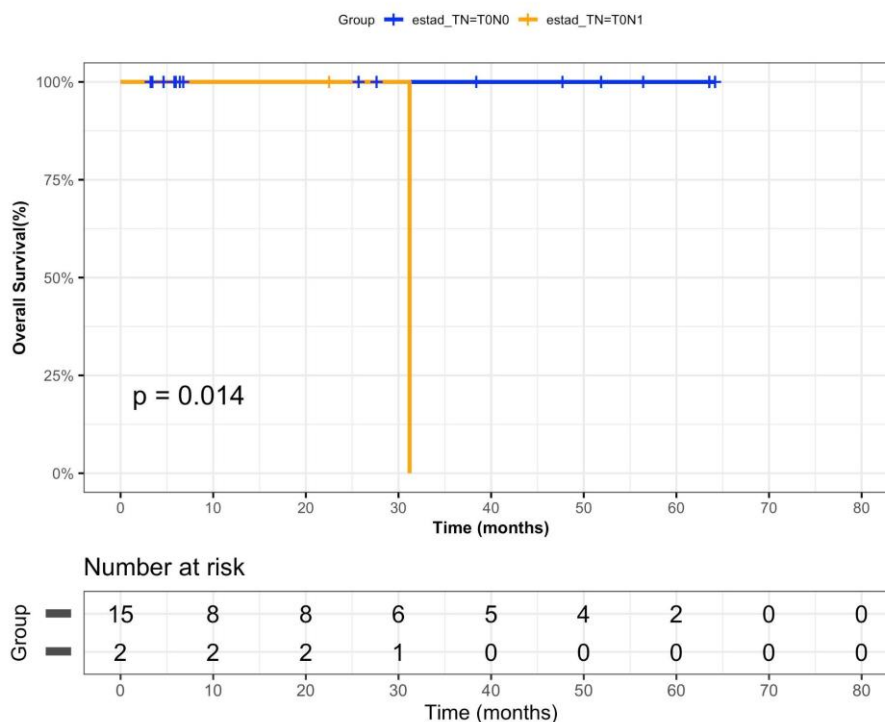
Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Figura 8 - Impacto do estadiamento patológico ypT0/T1ypN0 na sobrevida global



Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Figura 9 - Impacto do estadiamento patológico ypT0ypN0/N1 na sobrevida global

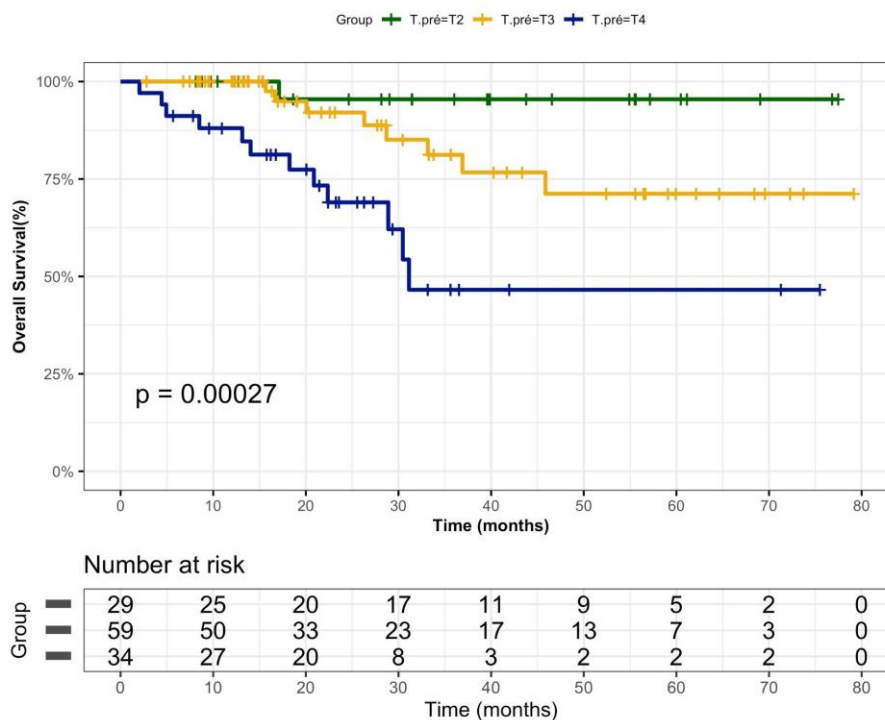


Fonte: elaborado pelos autores, 2024

4.2.2 Estadiamento clínico pré neoadjuvância

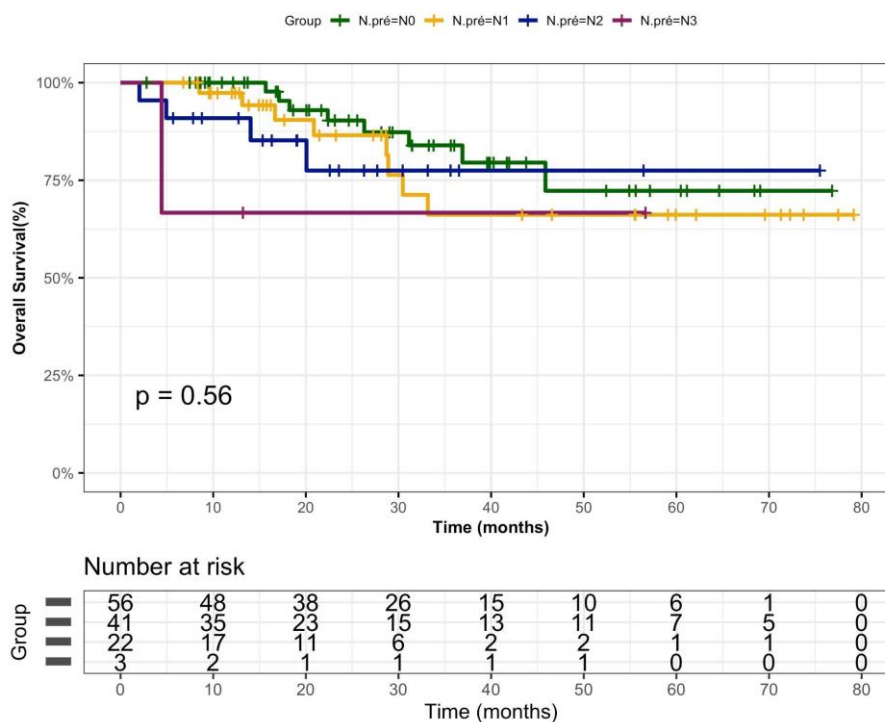
A figura 10 demonstra significância estatística ($p=0,00027$), correlacionando a classificação cT2+ com sobrevida global, com o grupo cT2 com maior sobrevida e o cT4 menor. Conforme Figura 11, o estadiamento linfonodal clínico determinado por exames de imagem (TC) e/ou apontados pela VLP não foi relacionado com sobrevida global ($p=0,56$). Não houve significância estatística ao relacionar EC antes da neoadjuvância com a sobrevida global (Figura 12).

Figura 10 - Impacto do estadiamento clínico cT+ na sobrevida global



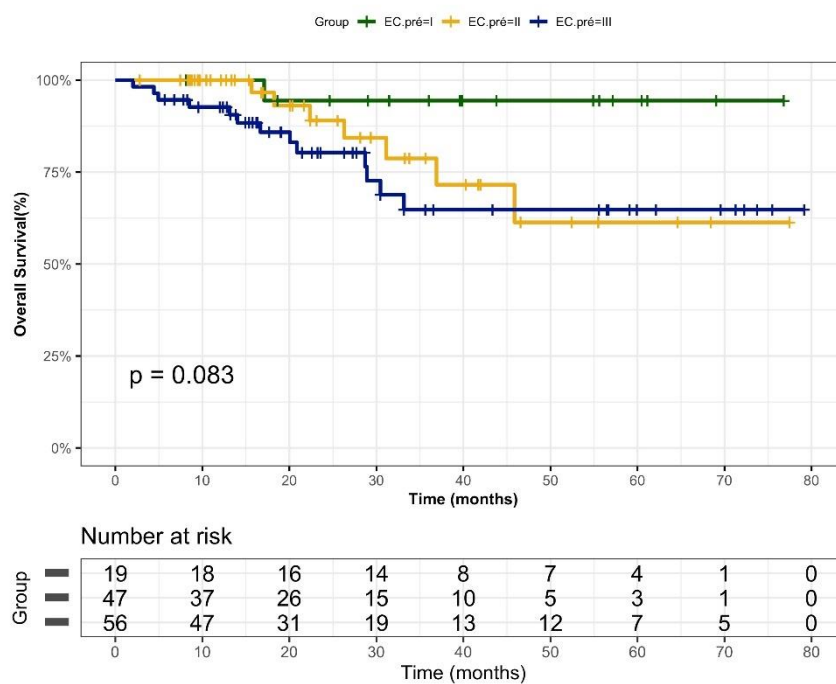
Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Figura 11 - Impacto do estadiamento clínico cN na sobrevida global



Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Figura 12 – Impacto do EC pré neoadjuvância na sobrevida global

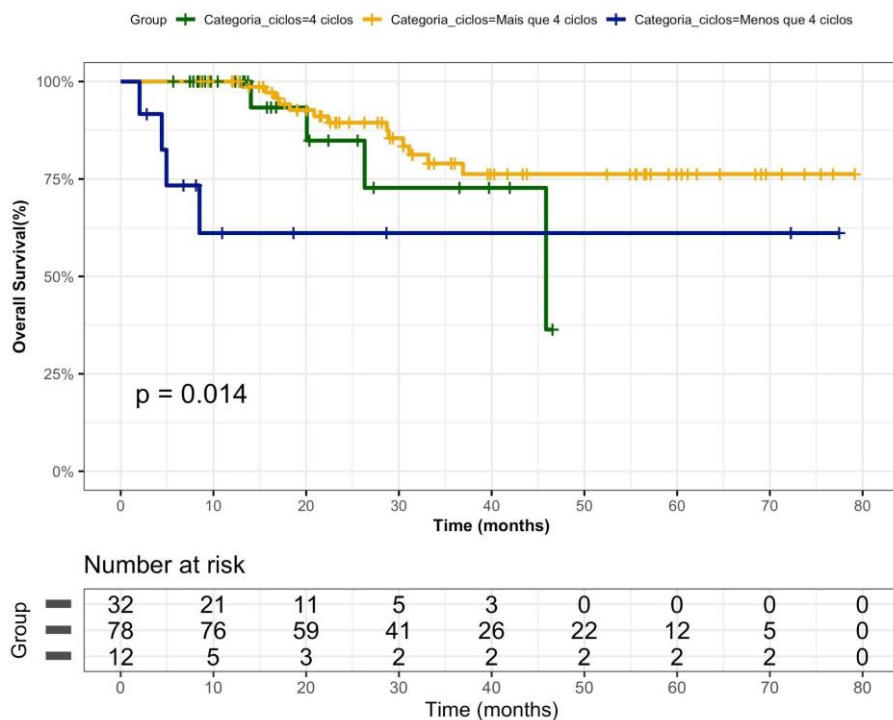


Fonte: elaborado pelos autores, 2024

4.2.3 Ciclos neoadjuvância

Os pacientes que realizaram menos que 4 ciclos de neoadjuvância tiveram uma sobrevida global significativamente inferior. Ao passo que comparando-se os pacientes que realizaram 4 vs mais que 4 ciclos não foi encontrada diferença significativa (Figura 13).

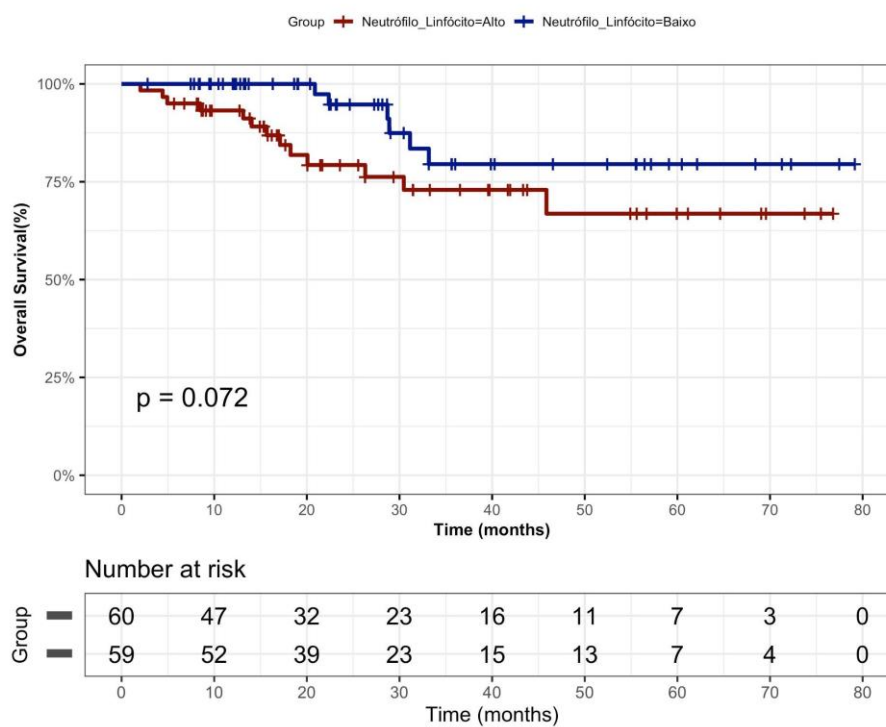
Figura 13 - Impacto do número de ciclos quimioterápicos na sobrevida global



Fonte: elaborado pelos autores, 2024

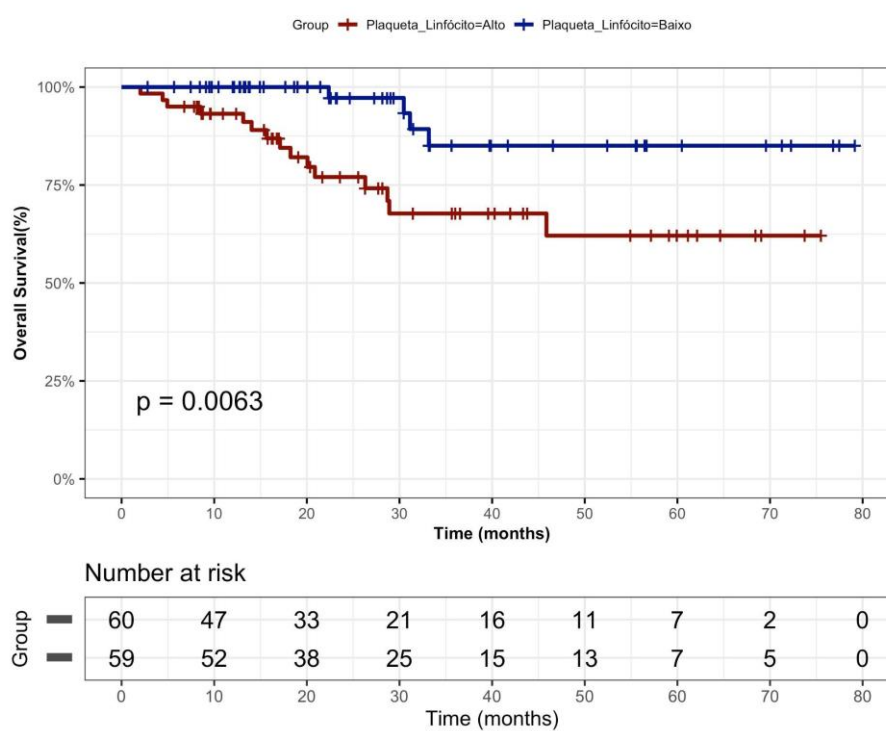
Os pacientes com relação Neutrófilo/Linfócito (N/L), antes do início da quimioterapia, tiveram uma tendência a uma pior sobrevida, embora sem significância estatística ($p=0,072$), como representado na Figura 14. Os pacientes com relação Plaqueta/Linfócito (P/L) elevada apresentaram uma sobrevida significativamente inferior àqueles com P/L baixa ($p=0,0063$), demonstrado na Figura 15.

Figura 14 - Impacto da relação neutrófilos/linfócitos na sobrevida global



Fonte: elaborado pelos autores, 2024

Figura 15 - Impacto da relação plaquetas/linfócitos na sobrevida global



Fonte: elaborado pelos autores, 2024

5 DISCUSSÃO

Este estudo trata-se do principal relato da utilização do protocolo FLOT como padrão estratégico de tratamento em pacientes com câncer gástrico localmente avançado na rede pública brasileira. Burgardt (2021) relatou experiência no Hospital do Amor em Barretos com 90 pacientes, dos quais 50 receberam FLOT. Outro estudo (PEREIRA, 2023) relatou dados de tratamento perioperatório com vários esquemas em 62 pacientes. Até o momento, este é o maior registro de uso de FLOT perioperatório em câncer gástrico ressecável no sistema público brasileiro.

Assim, é importante pontuar que a experiência do HUIBB neste modelo de tratamento se apresenta como vanguarda no serviço público brasileiro, servindo como exemplo para outros serviços públicos de atendimento oncológico, por demonstrar a factibilidade e eficácia da realização de tratamento perioperatório padrão em pacientes com câncer gástrico ressecável.

Ressalta-se que um ponto positivo para esta implementação foi de que o tratamento dos pacientes com câncer gástrico no HUIBB ocorre de forma horizontal, ou seja, desde o momento da sua admissão, passando pelo tratamento quimioterápico até a cirurgia, todo o tratamento é realizado por equipes correlatas do serviço. Em vista disto, o trabalho conjunto das equipes clínicas e cirúrgicas proporciona uma integração que permite estabelecer um tratamento multimodal, o qual determina uma nova perspectiva de terapia para os pacientes.

Outro fator importante para a análise dos dados é que, como um obstáculo do trabalho retrospectivo, dados que não foram registrados em prontuário não podem ser inferidos, mesmo que a sua ocorrência seja líquida e certa. Por exemplo, um paciente cuja última avaliação data há mais de 2 anos, que tenha perdido o seguimento ainda com doença e que não tem óbito registrado, não será tratado como óbito confirmado, mesmo que o seu falecimento seja uma provável realidade.

5.1 Epidemiologia

Neste presente estudo, notou-se uma população acometida por CG dividida em 64,23% homens e 35,77% mulheres, na qual cerca de 76% possuem menos de 70 anos. Em comparação, no estudo FLOT4 (Al-Batran *et al.*, 2019), a população do estudo se dividiu em 75% homens e 25% mulheres, sendo que 76% dos pacientes têm idade inferior a 70 anos; somado a isto, o estudo MAGIC (Cunningham *et al.*, 2006), o primeiro a abordar esta temática, traz 75,5% homens e 24,5% mulheres, com 78% dos pacientes abaixo dos 70 anos. Nota-se, portanto, uma

pequena discrepância na relação entre os sexos, mas o mesmo perfil de idade nestes estudos, ainda que tenham intervalo de tempo longo entre eles e tenham sido realizados em diferentes continentes e, também, com condições socioeconômicas distintas. Assim, deduz-se que a população acometida por CG segue o mesmo padrão, apesar de serem expostas a diferentes realidades. Exemplo disso é a infecção por *H. pylori*, a qual tem maior expressão na população brasileira, do que em países desenvolvidos, como os dos estudos citados.

Vale destacar que o HUIBB, por ser um hospital de referência no Estado do Pará, tem uma diversidade considerável em seu público, a qual é retratada no fato de que 43,9% dos pacientes não residem na região metropolitana de Belém, mas sim no interior do Estado. Portanto, é necessário pensar que o tratamento para esses pacientes ressoa de forma diferente, haja vista que fazem longas viagens para ter acesso ao tratamento e consultas ambulatoriais, interferindo na qualidade da alimentação e do suporte.

5.2 Diagnóstico e estadiamento

Uma informação importante para ser colhida no momento do diagnóstico e que auxilia na avaliação do prognóstico dos pacientes, tanto no tratamento quimioterápico, quanto cirúrgico, é a classificação ECOG, a qual avalia a capacidade funcional do paciente. Verificou-se que cerca de 80% dos pacientes incluídos iniciaram o tratamento já com alguma limitação física, seja ela menor, como o caso de pacientes com ECOG 1, seja ela mais severa, como em ECOG 2.

Neste estudo, 20% são ECOG 0 e 78,92% são ECOG 1 ou 2, ao passo que no estudo FLOT4, 69% dos pacientes eram ECOG 0 e 31% eram ECOG 1 ou 2. A classificação majoritária do estudo alemão de pessoas com melhor desempenho, enquanto este estudo apresenta o inverso, pode ter como hipótese as diferentes realidades de acesso ao serviço de saúde, com melhor capacidade para realizar um diagnóstico precoce, e, portanto, em estágios iniciais da doença. Ainda, a diferença do ECOG entre estes dois estudos pode predizer diferentes desfechos, haja vista que o estudo FLOT4 teve quase 70% dos pacientes sem nenhuma limitação física para iniciar o tratamento quimioterápico e, por isso, têm maior probabilidade de desfechos favoráveis.

Nesse sentido, é fundamental destacar que, dentre os pacientes com ECOG 1 e 2, há 32,63% de taxa de óbitos, ao passo que entre os pacientes com ECOG 0 esta taxa é de 20,83%. Logo, em face destes dados, o ECOG se mostrou um preditor importante para o desfecho do paciente, em consonância com a literatura.

Um dado relevante para o prognóstico dos pacientes na abordagem inicial é o seu estado nutricional. Dessa forma, verificou-se que 56% dos pacientes têm IMC dentro do padrão de normalidade, ao passo que 11,57% baixo peso e o restante tem IMC acima do padrão. Ao comparar as taxas de óbito entre pacientes com baixo peso e com IMC normal, notou-se similaridade (28,57% vs 27,9%). Porém, 14% dos que possuem baixo peso têm situação de óbito desconhecida - perderam seguimento e não têm óbito confirmado. Assim, se fosse considerado que estes pacientes faleceram, seria possível relatar uma discrepância, com cerca de 42% de óbito na população de baixo peso, podendo estar relacionado com diagnóstico tardio.

Dentre os sintomas aferidos, os principais relatados pela população deste estudo são epigastralgia (61,34%), emagrecimento (38,66%) e plenitude gástrica (17,64%), semelhante ao descrito por Ribeiro *et al.* (2023). Estabelecer um parâmetro direto entre estes sinais de alarme com o câncer de estômago pode representar um diagnóstico precoce, com consequente início do tratamento em estágios iniciais da doença, em que não há metástase linfonodal ou doença à distância. Por isso, há importância em registrar estes sintomas em um estudo como este, para servir de guia alerta aos médicos fora da área da oncologia, visto que o diagnóstico de câncer só pode ser uma hipótese quando é cogitado em uma investigação ambulatorial.

Acerca das informações endoscópicas, a classificação macroscópica (CM) foi verificada em 43 pacientes, demonstrando um relato limitado nesta amostra. Esta falta de registro revela-se uma possibilidade de melhoria na elaboração do prontuário médico, pois a CM do tumor auxilia a definição da proposta terapêutica, uma vez que há interferência da CM no desfecho da doença. Isto é notório ao analisar que entre os pacientes com CM 1, 2 e 3, houve 25% de óbitos, enquanto na classificação 4 57,14% faleceram. Logo, nota-se uma taxa duas vezes maior de óbitos em pacientes com tumor infiltrativo difuso, com margens imprecisas e parede gástrica espessa, indicando que a CM 4 é um preditor de prognóstico desfavorável que pode ser avaliado desde a abordagem inicial com o resultado da EDA, justificando a relevância do registro destes dados em prontuário.

Entre os pacientes em tratamento, 15 tiveram obstrução pilórica, dos quais 8 (53%) conseguiram realizar pelo menos 4 ciclos de neoadjuvância e, neste grupo, não houve óbitos. Todavia, dentre os pacientes que realizaram menos que 4 sessões de tratamento neoadjuvante (n=7), 6 (85,71%) evoluíram a óbito, sendo 3 (50%) destes no pós-operatório. Nestes pacientes, percebe-se um exemplo de como a terapia neoadjuvante pode ser uma conduta modificadora de desfecho, pois todos que realizaram os 4 ciclos de neoadjuvância estão vivos.

Neste estudo, 64,23% dos pacientes fizeram VLP para estadiamento, enquanto no estudo conduzido por Al-Batran *et al.* em 2019, 39% dos pacientes tratados com FLOT

realizaram este procedimento para o início do tratamento. Infere-se que, a partir de um melhor estadiamento, o serviço consegue oferecer um tratamento mais personalizado, com melhor acurácia para cada caso em específico. Porém, o desfecho óbito foi de 28% para pacientes que realizaram FLOT e fizeram VLP, ao passo que 30% dos pacientes que não realizaram faleceram. Dado o exposto, não houve impacto da realização da VLP no risco de morte. Todavia, cabe ressaltar que, dentre os pacientes que não realizaram VLP, há um percentual significativo com situação de óbito desconhecida, podendo ser considerada a possibilidade de que este percentual seja significativamente maior.

Neste estudo, 89,43% dos pacientes tinham tumor localizado em corpo, fundo ou antro-piloro, em contraposição ao estudo FLOT4, o qual teve 44% dos pacientes com localização primária do tumor nestas localizações.

No estadiamento clínico T, esta amostra do HUIBB apresentou 23% dos pacientes classificados em cT2 e 77% em cT3/T4. No estudo alemão de Al-Batran *et al.* (2019), 1% era cT1, 14% era cT2 e 83% cT3/T4. Com a pouca discrepância entre os dados espera-se que, após a aplicação das tecnologias de tratamento, serão obtidas respostas similares, caso contrário, deve-se buscar as possíveis motivações para obter resultados diferentes.

Além do tamanho e penetração do tumor no tecido, foi feito o levantamento de quantos linfonodos foram acometidos ao momento do diagnóstico, na presente amostra esta taxa foi de 54% e no estudo FLOT4, 78% dos pacientes tiveram cN+. Duas hipóteses podem explicar esta discrepância: (1) apesar de não possuir rastreio populacional, em nossa região o câncer gástrico é detectado com certa janela de tempo adequada ao tratamento; ou ainda (2) a possibilidade de uma avaliação clínica errônea do *status* linfonodal do paciente, ainda que 67% dos pacientes tenham realizado VLP para auxiliar esta avaliação.

Na classificação do estadiamento clínico, nesta amostra, 54% dos pacientes tinham EC I/II e 46% tinham EC III, ou seja, mais da metade dos pacientes tiveram estadiamento registrado com boas perspectivas de cura, com estádios menores de penetração do tumor no tecido e menos linfonodos acometidos. Vale destacar que os estudos referentes ao tratamento com FLOT não registraram o estágio clínico do paciente, mas sim agrupam em seus resultados os quantitativos de T e N. Diante disso, é relevante verificar se o diagnóstico com estágio clínico menor se traduziu tanto em rapidez para iniciar o tratamento em momento adequado, quanto em melhor prognóstico para os pacientes. Dentre os pacientes com EC I e II, 25% evoluíram a óbito, ao passo que a taxa de óbito no corte de EC III foi de 33,9%, comprovando que os estádios clínicos no momento do diagnóstico se comportaram como um preditor de desfecho positivo ao fim do

tratamento. Entretanto, neste momento do seguimento do tratamento, não tiveram significância estatística ($p=0,083$) no que concerne à sobrevida, como ilustra a Figura 12.

À vista disso, os dados de tempo (em meses) são importantes para checar se, apesar do estadiamento no momento do diagnóstico ser o coerente com a literatura internacional, nossos pacientes iniciaram o tratamento em tempo adequado. Neste estudo, 57% pacientes iniciaram o tratamento neoadjuvante a partir de 3 meses após o diagnóstico com biópsia da endoscopia, deste quantitativo, nossa taxa de óbito foi de 31%, ao passo que em pacientes que iniciaram antes de 3 meses tiveram 26% de óbito. A média de tempo entre a endoscopia e o início da neoadjuvância é de 4 meses, na população deste estudo.

5.3 Tratamento

No presente estudo, 92,68% dos pacientes realizaram ressecção cirúrgica, ao passo que no estudo conduzido por Al-Batran *et al.* em 2019, este número é de 93% e, para fim de comparação com pacientes que não realizaram FLOT, no estudo alemão, 81% dos pacientes que não realizaram neoadjuvância com FLOT conseguiram fazer uma ressecção cirúrgica. Tal fato elucida que, mesmo este estudo tendo sido conduzido em um hospital que atende 100% ao sistema público de saúde, foi possível reproduzir o resultado de forma fidedigna. Nesta primeira etapa é possível dizer que o HUIBB tem um protocolo bem estabelecido para estes pacientes, visto que estes estão seguindo as fases do tratamento em grande número e com aparente sobrevida a longo prazo.

Dentre as toxicidades apresentadas pelos pacientes, as principais são náuseas, diarreia, vômito e astenia, sendo náuseas e diarreia descritos por 73,48% dos pacientes, em comparação a isto, no estudo FLOT4 as principais toxicidades apresentadas foram náuseas, dor e mucosite gástrica. Cabe pontuar que alopecia é um dado frequente dentre os estudos internacionais, porém este registro foi encontrado em apenas 4% dos prontuários neste estudo, o que pode ocorrer devido à falta de registro pela equipe médica.

Acerca dos aspectos cirúrgicos, é válido pontuar que a gastrectomia total por via laparoscópica convencional com linfadenectomia a D2 é o método de abordagem cirúrgico mais utilizado neste serviço. Vale ressaltar que este modelo de linfadenectomia é o mais associado com a ressecção cirúrgica no CG, segundo *guideline* da ESMO e em concordância com a literatura internacional. Em comparação, no estudo de Al-Batran *et al.*, 2019, a linfadenectomia D2 foi utilizada em cerca de metade dos pacientes.

Após análise histopatológica da peça cirúrgica, verificou-se que nenhum tumor era bem diferenciado, ao passo que 64% eram pouco diferenciados e 35% eram moderadamente diferenciados. Em contraposição a isto, no trabalho FLOT4 50% eram pouco diferenciados e após a cirurgia ainda foram achados tumores bem diferenciados. Ao tratarmos da classificação de Lauren, é importante pontuar que esta classificação surgiu quando não havia neoadjuvância, logo extrapolamos a sua análise para fins científicos. Assim, nesta pesquisa 65,90% dos tumores são do tipo intestinal ou misto, em Al-Batran *et al.* (2019), este número é de 45%, mostrando uma discrepância entre os estudos. Uma hipótese para esta discrepância pode ser a localização majoritária diferente entre os dois estudos.

Outrossim, dentre os pacientes que realizaram FLOT tanto na neoadjuvância quanto na adjuvância, 41,46% dos pacientes completaram todos os 8 ciclos de quimioterapia perioperatória, ao passo que este percentual, no estudo FLOT4 foi de 46%. Dessa forma, percebe-se que os dados extraídos deste estudo são consistentes, visto sua similaridade em pontos cruciais com o estudo referência da literatura internacional, como a quantidade de pacientes que realizaram todas as aplicações dos ciclos de quimioterapia e a ressecabilidade cirúrgica, sendo passo fundamental para checar as sobrevidas livre de doença e global, a taxa de toxicidades e evolução da doença durante e após o tratamento.

Ao tratar do tempo médio decorrido entre o término da QT neoadjuvante e a data da cirurgia, temos um resultado de 2,38 meses. Dessa forma, verifica-se um atraso para a realização da cirurgia, visto que no estudo proposto por Al-batran *et al* (2019), a realização desta se deu 4 semanas ao final da quimioterapia, ao passo que neste estudo este valor foi de 8 semanas. O tempo médio entre a cirurgia e a adjuvância foi de 2,21 meses.

5.4 Análise hematológica e bioquímica

Em relação aos dados laboratoriais, a mediana de N/L em nosso estudo é de 1,77, portanto, este valor foi utilizado como ponto de corte dicotômico do estudo para definir valores altos e baixos. Dessa forma, pacientes que tiveram, antes do início da quimioterapia neoadjuvante, uma razão neutrófilo/linfócito abaixo de 1,77, tiveram uma taxa de óbito de 25%, ao passo que os pacientes que tiveram uma razão acima de 1,77 tiveram uma taxa de óbito de 32%.

Em relação à razão plaqueta/linfócito, há um preditor também explicado pela ativação desregulada de linfócitos que geram um ambiente de angiogênese e pró-tumoral. De acordo com o ponto de corte 248.4, estabelecido por Hirahara *et al.* (2019), os pacientes da presente

pesquisa que estão acima deste valor tiveram uma taxa de óbito de 41%, ao passo que os pacientes abaixo do corte tiveram uma taxa de óbito de 25%. A partir de ambas as visões, tanto da razão neutrófilo/linfócito quanto plaqueta/linfócito, mostra-se necessário o acompanhamento médico com afincos destes indicadores, o que acontece como protocolo no HUIBB, visto que, de todos os pacientes neste estudo, apenas um não tinha algum dado de laboratório para ser verificado.

Além disso, em 8 pacientes constatou-se albumina abaixo do valor de referência no período pré-cirúrgico, que é 3,5, na qual 6 (75%) faleceram e, destes óbitos, 5 ocorreram no pós-operatório. Tal fato chama a atenção, visto que albumina se mostra um fator de prognóstico e possivelmente de nutrição do paciente, logo, os pacientes que fizeram a cirurgia com preditor de nutrição abaixo do ideal, incorrem em maior risco de falecimento, haja vista que 83% dos pacientes que faleceram no pós-cirúrgico tinham este *déficit*.

5.5 Sobrevida e resposta patológica

É imprescindível comparar a taxa de sobrevida e a taxa de resposta patológica dos 123 pacientes neste estudo, tendo em vista que este é o ponto central da mudança de paradigma proposta, de que é factual que o SUS possa propor novas formas de tratamento para o câncer gástrico, visto que as evidências têm se apresentado favoráveis e em consonância com estudos estrangeiros.

No presente estudo, os dados de ypT0, ypT1 e ypT2 combinados são de 41,24% do total. De forma semelhante, no estudo conduzido por Al-Batran *et al.* (2016), os dados combinados apresentados de ypT0/T1/T2 representaram 44% do total e, em Ychou *et al.* (2011), foi de 41% após quimioterapia neoadjuvante.

Em se tratando do status linfonodal, neste estudo, há 47% de ypN0 e 53% de ypN+, ao passo que na fase II do estudo FLOT4, são 59% de ypN0 e 41% são ypN+, no estudo MAGIC 2006, há 31% de ypN0 e 68% de ypN+.

Ademais, comparado aos resultados do estudo MAGIC, este estudo apresentou uma taxa de ypN0 mais elevada, ou seja, uma melhor taxa de ausência de linfonodos acometidos após o tratamento, provavelmente devido a utilização do FLOT em 95% dos pacientes.

Acerca dos dados de recidiva, os pacientes ypN0 tiveram 11% de recidiva da doença, enquanto os pacientes ypN+ tiveram 23% de recidiva, ou seja, mais que o dobro da taxa de recidiva ocorreu em pacientes que ainda possuíam linfonodos acometidos após o tratamento. No estudo de Ychou *et al.* (2011), ao comparar a quimioterapia perioperatória com a cirurgia

upfront, os dados de quimioterapia revelam que 33% que realizaram esse método de tratamento tiveram ypN0, enquanto apenas 20% dos pacientes que realizaram cirurgia *upfront* tiveram este resultado de linfonodos acometidos.

A ausência de acometimento linfonodal mostrou-se preditora de maior sobrevida de forma significativa ($p=0,0053$). Os pacientes com resposta patológica completa (ypT0ypN0) que tiveram alta hospitalar continuam todos vivos e sem evidência de doença, sinalizando que a ausência de neoplasia residual no leito e no linfonodo pode ser um bom preditor de sobrevida a longo prazo, como mostra a Figura 5. Houve dois pacientes com regressão tumoral completa, mas com acometimento de linfonodo (ypT0ypN1), sendo que um permanece vivo e sem evidência de doença enquanto outro apresentou recidiva e evoluiu a óbito.

Acerca da resposta patológica, neste estudo 14,9% dos pacientes tiveram resposta patológica completa, em comparação, Al-Batran *et al.* (2016) teve 16% dos pacientes que realizaram FLOT tiveram este mesmo resultado e, em estudo nacional realizado com quimioterapia perioperatória com o regime FLOT/FOLFOX, Burgardt (2021) obteve 10%. Logo, conclui-se que este estudo gerou resultados patológicos mais próximos ao estudo original alemão, evidenciando resultados sólidos com o uso do protocolo FLOT com este perfil de pacientes.

Ao agrupar os pacientes, naqueles com regressão tumoral escore 0 e 1, ou seja, resposta total e subtotal, há uma taxa de óbito de 26%, enquanto os pacientes escore 3, ou resposta patológica mínima, tiveram o número de 32% de óbitos, como ilustrado na Figura 6. Entretanto, de acordo com (PEREIRA, 2023) o valor preditivo da taxa de metástase linfonodal no prognóstico da doença, se combinado com a regressão tumoral, gera um preditor mais adequado em comparação à taxa de regressão tumoral sozinha. A exemplo disso, pacientes que tiveram resposta a quimioterapia escore 0 e 1 e ypN0 tiveram taxa de 26% de óbito, ao passo que pacientes com ypN+ e a mesma taxa de resposta patológica tiveram 33,33% de óbitos. Logo, mesmo tendo regressão tumoral total ou subtotal, pacientes que tiveram metástase linfonodal tiveram pior prognóstico se comparado aos que não tiveram, fato corroborado na Figura 9, onde verifica-se a relação ypT0ypN0/N1 com a sobrevida global.

Em termos de sobrevida global, pacientes com ypN0 tiveram 20% de óbitos confirmados, ao passo que pacientes com ypN+ tiveram 31% de óbitos. Nota-se uma margem de benefício aos pacientes com resultado de ypN0, visto que estes pacientes têm melhor prognóstico para um desfecho positivo, tanto por menor probabilidade de recidiva, quanto para menor probabilidade de óbito, como ilustrado na Figura 5. Outrossim, ao destrinchar os dados

dos óbitos dos pacientes com ypN0, percebe-se que 72% destes ocorreram no pós-cirúrgico por complicações do procedimento e 27% ocorreram por recidiva da doença.

Entre os tipos histológicos, há oposição entre o registrado em Al-Batran *et al.* (2016), onde é relatado que há substancial melhor resposta em tipo histológico intestinal ao invés de difuso. Neste estudo, o tipo difuso teve 68% de escore 3 de regressão tumoral, ou seja, quase nenhuma resposta ao tumor, à medida que o tipo intestinal teve 66% de escore 3. Logo, não há diferença importante entre as duas respostas patológicas, porém, ao comparar os dados de sobrevida global, há considerável diferença, pois o tipo difuso tem registrado 15,6% de óbitos, enquanto o tipo intestinal tem 35% de pacientes que faleceram.

Devido a inclusão de pacientes até o ano de 2023 o seguimento mediano ainda é curto para avaliação definitiva da sobrevida livre de doença e sobrevida global. Assim, no tocante a sobrevida livre de doença, os pacientes com ypT0 tiveram uma mediana de 16 meses, contudo, enfatiza-se que os dados ainda são imaturos, portanto, não atingimos o valor mediano advindo de 50% de pacientes que evoluíram a óbito. Também, em relação ao ypN0, a mediana da sobrevida livre de doença foi de 24 meses, ao passo que os pacientes que tiveram ypN+ tem um valor de mediana da sobrevida livre de doença de 14 meses, enquanto no estudo de Al-Batran *et al.* (2019) essa sobrevida livre de doença nos casos de ypN+ é de 30 meses.

5.6 Mortalidade

Nesta última análise, os pacientes foram divididos em quatro grupos, sendo eles: corte total dos pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante; número total que realizou cirurgia; número de pacientes que realizaram 8 ciclos de quimioterapia e menos que 8 ciclos e, por fim, pacientes que morreram em decorrência do tratamento.

Dentre os 123 pacientes que realizaram neoadjuvância, 29% faleceram ao final desta análise, 61% estão vivos e 10% perderam seguimento, ou seja, tem situação de óbito desconhecida. Em comparação, em Al-Batran *et al.* (2019), ao fim do tratamento com FLOT, 47% dos pacientes tinham falecido, com sobrevida mediana de 43 meses. Esta discrepância pode se justificar pela quantidade de pacientes que perderam seguimento em nosso estudo, visto que é provável o falecimento de uma parcela destes pacientes e, ademais, este estudo ainda não encontrou o momento de mediana pela imaturidade dos dados, já que ainda não foi alcançado 50% dos pacientes chegando no desfecho cura ou óbito.

Dentre os 114 pacientes que realizaram cirurgia, 26% evoluíram a óbito, 67% estão vivos e 7% possuem situação de óbito desconhecida devido à perda de seguimento. No estudo

original alemão, 48% dos pacientes que fizeram cirurgia faleceram ao final da análise. Importante pontuar, ainda, que 13% dos pacientes que fizeram cirurgia morreram no período pós-operatório, sendo que no estudo FLOT4 este percentual foi de 5%. À vista disso, esta discrepância pode ser explicada pelo fato de que, neste estudo, diferentemente do estudo alemão, os pacientes têm um diagnóstico tardio (em média 11 meses entre o primeiro sintoma e a EDA), iniciando o tratamento com algum comprometimento de desempenho, como comprovado na diferença na escala ECOG.

Acerca dos pacientes que realizaram todos os 8 ciclos de quimioterapia, há uma taxa de óbito de 16%. Neste grupo, vale destacar que 87% dos óbitos ocorreram por recidiva da doença. Entre os pacientes que realizaram menos de 8 ciclos de quimioterapia, o índice de óbito escala a 40%, evidenciando o benefício desta modalidade de tratamento aos pacientes.

Além disso, este estudo apresentou 3 pacientes que faleceram por toxicidade da quimioterapia neoadjuvante, tendo um paciente feito 1 ciclo e dois pacientes 3 ciclos. Os três pacientes faleceram em decorrência de neutropenia febril, gerando uma taxa de 2,43% de óbitos. Em comparação a isto, em Al-Batran *et al.* (2019), a taxa de óbito por toxicidade do tratamento foi de 0,56%, portanto, 4 vezes menor.

Por fim, a realização deste modelo de tratamento, bem como interação multimodal de intervenção, foi bem-sucedida, visto que uma parcela significativa dos pacientes consegue realizar a quimioterapia neoadjuvante e adjuvante de maneira efetiva, assim como a cirurgia entre estes dois momentos, com diversos dados similares à literatura internacional.

É válido destacar que muitos destes dados ainda são imaturos, ou seja, ainda há um acompanhamento curto dos pacientes para conseguirmos validar dados como mediana da sobrevida global e confirmação de óbitos em registro nacional, mas permitem vislumbrar desfechos favoráveis conforme são comparados com estudos de referência.

6 CONCLUSÃO

O perfil epidemiológico dos pacientes neste estudo revela 64,23% de homens e 35,77% de mulheres, sendo a média de idade 60,16 anos,

Os principais sintomas dos pacientes no momento do diagnóstico foram epigastria e emagrecimento.

A principal localização dos tumores, achados da endoscopia digestiva alta, foi antro-piloro (43,80%).

O risco cirúrgico ASA II é o mais prevalente com 81%; via cirúrgica convencional foi realizada em 97% dos casos; ressecção cirúrgica foi bem dividida em total com 54,39% e subtotal com 45,61%; quanto a linfadenectomia D2 realizada em 94% dos pacientes.

Os pacientes que realizaram 8 ciclos de quimioterapia tiveram um prognóstico melhor se comparado ao resto da população do estudo.

As principais toxicidades apresentadas foram: náuseas com (39,02%), diarreia com (34,46%) e astenia com (17,89%).

Pacientes com EC 0 e 1 pós neoadjuvância tiveram as melhores curvas de sobrevida neste estudo, a sobrevida livre de doença neste grupo foi de 24,98 meses.

A taxa de resposta patológica completa foi de 14%. Os pacientes com tumores com resposta patológica completa (ypT0ypN0) após alta hospitalar continuam vivos e sem evidência de doença. Os pacientes com tumores ypN0 tem melhor prognóstico se comparados aos ypN+. Entretanto, nos ypT0 não há diferença de prognóstico quando comparado com ypT+.

Paciente com EC 1 antes da quimioterapia neoadjuvante, tiveram sobrevida global de 39,73 meses. Dentre os pacientes que realizaram 8 ou mais ciclos de quimioterapia, a mediana da sobrevida global até o momento desta análise foi de 32,33 meses.

A relação entre plaqueta/linfócitos mostrou-se com valor prognóstico de sobrevida, enquanto a relação neutrófilo/linfócito apresentou apenas tendência para significância estatística.

Dos 123 pacientes que iniciaram este estudo, 61% estão vivos, comprovando a eficácia do tratamento e a competência do serviço hospitalar ao executar o protocolo FLOT.

A sobrevida global mediana deste estudo foi de 23,6 meses, entretanto não é o final, em virtude de não ter atingido a sobrevida mediana até o momento.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise do estudo, é importante salientar a complexidade do tratamento oncológico multimodal, manejando o paciente por diversas equipes e lidando com prazos para a execução adequada do tratamento a que se propõe.

Assim, com o desenvolvimento desta pesquisa, foram identificadas informações indispensáveis para os pacientes, as quais nem sempre constavam em seus prontuários. Logo, a fim de contribuir com este serviço, sugere-se a proposição de uma anamnese espelho, contendo as informações básicas na primeira abordagem ao paciente oncológico no ambulatório clínico e cirúrgico (APÊNDICE A). Dessa forma, informações relevantes para o prognóstico dos pacientes não ficariam sem registro em prontuário e, portanto, poderiam ser analisadas pelas equipes médicas para respaldar as melhores condutas ao paciente.

Cabe ressaltar que, a independência médica é um direito primordial a ser respeitado e, portanto, este instrumento serviria como um documento de consulta e sugestão de padronização na coleta das informações, mas nunca pautaria a conduta médica. Dessa forma, o formulário de coleta está disponível como modelo para preenchimento de informações dos pacientes no AGHUX (APÊNDICE A).

APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE ANAMNESE PARA CÂNCER GÁSTRICO

Parte 1

Dados iniciais

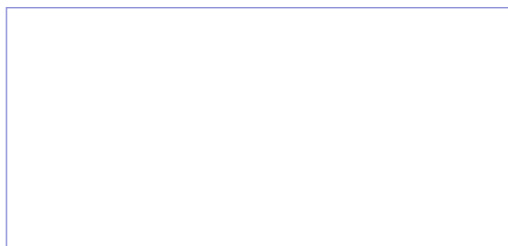
Iniciais do nome _____ Idade _____ Sexo ☐ F ☐ M Data de nascimento ____/____/____	Matrícula _____ Procedência _____ Comorbidades ☐ Nega ☐ DM ☐ HAS ☐ Outra	Peso na 1ª consulta _____ Altura _____ IMC _____
---	---	--

Dados laboratoriais

Hemoglobina _____	Leucócitos _____	Neutrófilos _____
Linfócitos _____	Plaquetas _____	Outros _____

Estadiamento

Data do 1º sintoma ____/____/____	Data do diagnóstico da doença (data da EDA) ____/____/____
-----------------------------------	--



Localização do tumor na EDA

☐ Estômago	☐ Esôfago
☐ Fundo	☐ Siewert 1
☐ Corpo	☐ Siewert 2 ou 3
☐ Antro-piloro	

H. Pylori

☐ Sim
☐ Não
☐ Não realizado

Grau histológico (EDA)

☐ I- Bem diferenciado
☐ II- Moderadamente diferenciado
☐ III- Pouco diferenciado

Obstrução Pilórica

☐ Sim
☐ Não

TC Tórax

☐ Sem evidência de metástase
☐ Com evidência de metástase

TC Abdome

☐ Normal
☐ Linfonodo perigástrico suspeito
☐ Espessamento gástrico

Realizou citologia oncológica?

☐ Sim, positivo
☐ Sim, negativo
☐ Não realizou

Parte 2

Classificação de Borrmann

- ☐ I- Polipoide
☐ II- Ulcerado e delimitado
☐ III- Ulcerado e não delimitado
☐ IV- Infiltrativo difuso
☐ V- Não se encaixa

ECOG (Performance Status)

- ☐ 0 ☐ 2 ☐ 4
☐ 1 ☐ 3

Estádio Clínico Pós

- ☐ I ☐ III
☐ II ☐ IV

Realizou VLP?

- ☐ Sim
☐ Extravasamento de mucosa
☐ Carcinomatose
☐ Linfonodomegalia
☐ Sem alterações

☐ Não
 Motivo _____

Categoria T pós

- ☐ TX ☐ T2
☐ T0 ☐ T3
☐ Tis ☐ T4
☐ T1

Categoria N pós

- ☐ NX ☐ N2
☐ N0 ☐ N3
☐ N1

Categoria M pós

- ☐ MX
☐ M0

QT Neoadjuvância

Data da 1ª QT / /

Data da última QT / /

	Toxicidade	Grau		Toxicidade	Grau		Toxicidade	Grau
	Diarreia			Leucopenia			Dor	
	Vômitos			Neutropenia			Alopecia	
	Náuseas			Anemia			Infecção	
	Esomatite			Febre			Outras	

O paciente precisou alterar a dose?

- ☐ Sim
☐ Não

Por qual motivo?

Cirurgia

Data da cirurgia / /

Gastrectomia?

- ☐ Sim
☐ Total ☐ Convencional
☐ Parcial ☐ VLP
☐ Não
 Motivo _____

Linfadenectomia

- ☐ D1
☐ D2
☐ D3

Realizou citologia oncológica?

- ☐ Sim, positivo
☐ Sim, negativo
☐ Não realizou

Tipo histológico (Lauren)

- ☐ Difuso (pouco coeso)
☐ Intestinal
☐ Misto
☐ Não especificado

Categoria T pós

- ☐ TX ☐ T2
☐ T0 ☐ T3
☐ Tis ☐ T4
☐ T1

Categoria N pós

- ☐ NX ☐ N2
☐ N0 ☐ N3
☐ N1

Categoria M pós

- ☐ MX
☐ M0

Parte 3

Anatomopatológico

Grau histológico (cirurgia)

- ☐ I- Bem diferenciado
☐ II- Moderadamente diferenciado
☐ III- Pouco diferenciado

Classificação OMS

- ☐ Papilar
☐ Mucinoso
☐ Diferenciado
☐ Tubular
☐ Células em anel de sinete
☐ Adenoescamoso

Efeitos do tratamento - Graduação da resposta patológica

- ☐ 0
☐ 1
☐ 2
☐ 3

Obs

Imunohistoquímica

Achado

- ☐ Proteína de reparo de DNA
☐ HER 2
☐ Não realizado

Obs

QT Adjuvância

Data da 1ª QT / /

Data da última QT / /

Toxicidade	Grau	Toxicidade	Grau	Toxicidade	Grau
Diarreia		Leucopenia		Dor	
Vômitos		Neutropenia		Alopecia	
Náuseas		Anemia		Infecção	
Esomatite		Febre		Outras	

O paciente precisou alterar a dose?

- ☐ Sim
☐ Não

Por qual motivo?

CICLOS PRÉ _____ CICLOS PÓS _____ CICLOS TOTAIS _____

Evolução pós tratamento

Progressão da doença durante a neoadjuvância?

- ☐ Sim
☐ Não

Data da última avaliação

/ /

Evolução da doença após a realização de todos os ciclos

- ☐ Livre de doença
☐ Com doença

Data da recidiva

/ /

Óbito?

- ☐ Sim
☐ Não

Relacionado à doença?

- ☐ Sim
☐ Não

Data / /

REFERÊNCIAS

ACRIN. ECOG Performance Status. Disponível em: <<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>>. Acesso em: [04 de abril de 2024].

AJANI, J. A. *et al.* Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, v. 20, n. 2, p. 167-192, 2022. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008.

AL-BATRAN, S.-E. *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, v. 17, p. 1697-1708, 2016.

AL-BATRAN, S.-E. *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, v. 393, p. 1948-1957, 2019.

AMIN, M. B. *et al.* AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer, 2017.

BALKWILL, F.; MANTOVANI, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet, v. 357, n. 9255, p. 539-545, 2001.

BARCHI, L. C. *et al.* Brazilian Gastric Cancer Association Guidelines (Part 1): An update on diagnosis, staging, endoscopic treatment and follow-up. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 33, n. 3, e1535, 2020a. DOI: 10.1590/0102-672020200003e1535.

BARCHI, L. C. *et al.* II Brazilian Consensus on Gastric Cancer by the Brazilian Gastric Cancer Association. Arq Bras Cir Dig, v. 33, n. 2, e1514, 2020b. DOI: 10.1590/0102-672020190001e1514.

BENSON, Y. L. C. *et al.* Impact of anaemia in oesophago-gastric cancer patients undergoing curative treatment by means of neoadjuvant chemotherapy and surgery. Surgical oncology, p. 101585-101585, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960740421000748?via%3Dihub>. Acesso em: 4 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Todos precisam agir. [S.l.], 2024. Disponível em: <<https://bvsmis.saude.gov.br/todos-precisam-agir-04-3-dia-mundial-da-obesidade/#:~:text=Segundo%20a%20OMS%2C%20uma%20pessoa,com%20o%20excesso%20de%20gordura>>. Acesso em: [04 de abril de 2024].

BURGARDT, Diego. ASSOCIAÇÃO DOS SUBGRUPOS MOLECULARES COM A RESPOSTA PATOLÓGICA NOS PACIENTES COM ADENOCARCINOMA GÁSTRICO SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PERIOPERATÓRIA COM FLOT OU FOLFOX. 2021. 54 f. Projeto de pesquisa (Mestrado) - Fundação PIO XII - Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, 2021.

CHEN, Y.-C. *et al.* Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. *Gastroenterology*, v. 166, n. 4, p. 605-619.

COSTA, T. *et al.* Impact of serum albumin concentration and neutrophil-lymphocyte ratio score on gastric cancer prognosis. *Langenbecks Arch Surg*, v. 408, n. 1, p. 57, 2023. DOI: 10.1007/s00423-023-02799-3.

CUNNINGHAM, D. *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, v. 355, n. 1, p. 11-20, 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa055531.

DOYLE, D. J.; GARMON, E. H. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). In: *StatPearls*. Treasure Island FL: StatPearls Publishing LLC., 2017.

HIRAHARA, T. *et al.* Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer*, v. 19, n. 1, p. 672, 2019. DOI: 10.1186/s12885-019-5903-y.

HUANG, C. *et al.* Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: Five-Year Outcomes From the CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*, v. 157, n. 1, p. 9-17, 2022. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.5104.

ITO, M. *et al.* Characteristics and Early Diagnosis of Gastric Cancer Discovered after *Helicobacter pylori* Eradication. *Gut Liver*, v. 15, n. 3, p. 338-345, 2021. DOI: 10.5009/gnl19418.

JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*, v. 14, n. 2, p. 101-112, 2011. DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5.

JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*, v. 26, p. 1–25, 2023. DOI: 10.1007/s10120-022-01331-8.

JEONG, S. H. *et al.* Complication After Gastrectomy for Gastric Cancer According to Hospital Volume: Based on Korean Gastric Cancer Association-Led Nationwide Survey Data. *J Gastric Cancer*, v. 23, n. 3, p. 462-475, 2023. DOI: 10.5230/jgc.2023.23.e24.

KOBAYASHI, D.; KODERA, Y. Quimioterapia intraperitoneal para câncer gástrico com metástase peritoneal. *Gastric Cancer*, [S.l.], v. 20, n. Suppl 1, p. 111-121, mar. 2017. DOI: 10.1007/s10120-016-0662-9. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27803990.

LIN, J. X. *et al.* Development and validation of a staging system for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy and gastrectomy with D2 lymphadenectomy. *Br J Surg*, v. 106, n. 9, p. 1187-1196, 2019. DOI: 10.1002/bjs.11181.

LÓPEZ, M. J. *et al.* Characteristics of gastric cancer around the world. *Crit Rev Oncol Hematol*, v. 181, 103841, 2023. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103841.

LORDICK, F. *et al.* Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, v. 33, p. 1005-1020, 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil. [S.l.]: [s.n.], 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>.

MORISHIMA, T. *et al.* Impact of Comorbidities on Survival in Gastric, Colorectal, and Lung Cancer Patients. *J Epidemiol*, v. 29, n. 3, p. 110-115, 2019. DOI: 10.2188/jea.JE20170241.

PEREIRA, Marina. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA PATOLÓGICA EM PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA. 2023. 137 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

PLUMMER, M. *et al.* Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet. Global health*, v. 4, n. 9, p. e609–e616, 2016.

RYAN, R. *et al.* Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*, v. 47, p. 141-146, 2005.

SCHUHMACHER, C. *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*, v. 28, n. 35, p. 5210-5218, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.6114.

SMYTH, E. C. *et al.* Gastric cancer. *Lancet*, v. 396, n. 10251, p. 635-648, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.

SZOR, D. J. *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients who underwent potentially curative resection for gastric cancer. *J Surg Oncol*, v. 117, n. 5, p. 851-857, 2018. DOI: 10.1002/jso.25036.

WANG, H. *et al.* Neutrophil/lymphocyte ratio predicts lymph node metastasis in patients with gastric cancer. *American journal of translational research*, v. 15, n. 2, p. 1412-1420, 2023.

XIA, J. Y.; AADAM, A. A. Advances in screening and detection of gastric cancer. *J Surg Oncol*, v. 125, n. 7, p. 1104-1109, 2022. DOI: 10.1002/jso.26844.

YCHOU, M. *et al.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*, v. 29, n. 13, p. 1715-1721, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597.

ZHU, K. *et al.* ypT0 gastric carcinoma after preoperative chemotherapy: a unique status according to AJCC 8th edition cancer staging system. *Transl Cancer Res*, v. 9, n. 12, p. 7384-7393, 2020. DOI: 10.21037/tcr-20-2426.

WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS. 5. ed. v. 1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2019. 978-92-832-4499-8.