

**FATORES CLINICOPATOLÓGICOS NA
AVALIAÇÃO DE ADJUVÂNCIA E
SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES
SUBMETIDOS A TRATAMENTO CIRÚRGICO
POR CÂNCER GÁSTRICO**

WILSON LUIZ DA COSTA JUNIOR

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. André Luís Montagnini

Co-orientador: Prof. Dr. Fernando Augusto Soares

São Paulo

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Costa Junior, Wilson Luiz da

Fatores clinicopatológicos na avaliação de adjuvância e sobrevivência de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico / Wilson Luiz da Costa Junior – São Paulo, 2009.

84p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: André Luís Montagnini

Descritores: 1. CÂNCER GÁSTRICO/cirurgia. 2. PROGNÓSTICOS. 3. TERAPIA POR DROGAS ADJUVANTE. 4. QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE. 5. RADIOTERAPIA ADJUVANTE.

DEDICATÓRIA

À minha esposa Fernanda, a grande responsável por todos os objetivos profissionais que consegui alcançar em minha vida.

À minha mãe, que sempre esteve ao meu lado.

Ao meu pai, que me ensinou a importância da seriedade e da honestidade, valores que jamais abandonarei em minha vida. Gostaria muito que o senhor pudesse estar aqui neste momento.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. André Luís Montagnini, pela presença, inspiração e apoio durante toda a execução deste projeto.

Ao Prof. Dr. Fernando Augusto Soares, pela compreensão e orientação principalmente na fase final do projeto.

À Dra. Maria Dirlei Ferreira de Souza Begnami, pela grande amizade, disposição e apoio em todos os momentos.

À Dra. Maria do Rosário Dias Oliveira Latorre, pela solicitude e orientação na análise estatística dos dados.

Aos Drs. Felipe José Fernandez Coimbra e Alessandro Landskron Diniz, pela ajuda no momento inicial da elaboração do banco de dados, e apoio durante a execução do projeto.

À Sra. Hirde Contesini e ao Sr. Luís Lima, pela colaboração durante a fase inicial de coleta de dados.

À Sra. Suely Francisco, pela ajuda na formatação final da tese.

As Sras. Ana Maria Kurinari, Luciana Costa Pitombeira Castelano e Cíntia Souza, pelas orientações e pela paciência durante todo o curso de pós-graduação.

A todos os colegas e amigos, cuja presença e apoio no dia-a-dia de trabalho nos tornam possível a superação dos obstáculos que surgem

RESUMO

Costa Júnior WL. **Fatores clinicopatológicos na avaliação de adjuvância e sobrevivência de pacientes submetido a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.** São Paulo, 2009. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Introdução: Os resultados de sobrevida em 5 anos do câncer gástrico no Ocidente, em torno de 20%, levaram à adoção de esquemas de tratamento multimodal que pudessem melhorar o resultado oncológico. A toxicidade a eles relacionada impõe pesquisa de fatores prognósticos da neoplasia, que possam individualizar o tratamento. Objetivos: Avaliar a influência de fatores prognósticos clinicopatológicos na sobrevida global e livre de doença de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico. Métodos: Este é um estudo retrospectivo. Foram coletados os dados em prontuário dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por adenocarcinoma gástrico no Hospital A. C. Camargo no período entre setembro de 1998 e outubro de 2006. Foram descritas variáveis clínicas, laboratoriais, relacionadas ao procedimento cirúrgico e ao exame anatomopatológico. Os resultados foram encaminhados para análise estatística. Resultados: A sobrevida global do grupo estudado foi de 43,4%. Em análise univariada, a albumina sérica maior que 3,5mg/dL e a presença de pelo menos 25 linfonodos dissecados foram fatores de melhor prognóstico em sobrevida global. O tipo de linfadenectomia (D1), a ressecção de órgãos adjacentes, a presença de invasão linfática e perineural e a razão linfonodal elevada foram fatores de pior prognóstico em sobrevida global e intervalo livre de doença. Em análise multivariada, a interação entre o estágio N do TNM e a razão linfonodal foi fator prognóstico independente de sobrevida global e livre de doença. Entre os pacientes tratados com adjuvância, esta interação parece sugerir melhor resultado entre os indivíduos no estágio N1 com razão linfonodal maior que 10%, embora o dado não seja estatisticamente significativo. Conclusão: O estudo de fatores prognósticos levou à identificação de vários elementos que possam ser avaliados após o tratamento cirúrgico e eventualmente auxiliar na identificação de grupos de pacientes que se beneficiariam de tratamento multimodal.

SUMMARY

Costa Júnior WL. [**Clinicopathological prognostic factors in the evaluation of adjuvant treatment and survival of patients surgically treated for gastric cancer**]. São Paulo; 2009. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Introduction: The 20% 5-year overall survival for gastric cancer in the Western countries has led to the research of multimodal courses of treatment which could improve the outcome of patients. The toxicity observed demands the identification of prognostic factors, in order to provide an individual, safer treatment. Aim: The aim of this study is to evaluate the influence of these prognostic factors in overall and disease-free survival of patients surgically treated for gastric cancer. Methods: This is a retrospective study. We reviewed the charts of all patients treated between September 1998 and October 2006 at A. C. Camargo Hospital. There were clinical, surgical and pathologic data reported. The results were submitted to statistical analysis. Results: The 5-year overall survival was 43,4%. In univariate analysis, serum albumin $>3,5$ mg/DL, and the dissection of at least 25 lymph nodes were prognostic factors for overall survival. The lymphadenectomy performed (D1), the resection of adjacent organs, lymphatic and perineural invasion and N-ratio of 10% or more were prognostic factors for overall and disease-free survival. In multivariate analysis, N stage associated with N-ratio was an independent prognostic factor for overall and disease-free survival. Among the group of patients treated with surgery followed by chemoradiation, there seemed to be a benefit in the group N1 with N-ratio below 10%, although not statistically significant. Conclusion: The study of prognostic factors has led to the identification of valuable elements that can help define a better prognosis and try to identify a group of patients that will benefit the most from multimodal treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Gráfico de sobrevida global de pacientes tratados por câncer gástrico.....	30
Figura 2	Gráfico de sobrevida livre de doença de pacientes tratados por câncer gástrico.....	31
Figura 3	Gráfico de sobrevida global de pacientes de acordo com o tratamento cirúrgico com ou sem adjuvância	41
Figura 4	Gráfico de sobrevida livre de doença em pacientes tratados com cirurgia seguida ou não de tratamento adjuvante	53
Figura 5	Gráfico de sobrevida global estratificada para o estágio N de acordo com a realização de tratamento adjuvante.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estadiamento do câncer gástrico pelo sistema TNM.....	8
Tabela 2	Estadiamento clínico do câncer gástrico de acordo com os dados do sistema TNM.....	8
Tabela 3	Sintomas referidos em avaliação clínica inicial de pacientes posteriormente submetidos a gastrectomia.....	21
Tabela 4	Dados clínicos e laboratoriais de pacientes submetidos a gastrectomia por câncer gástrico.....	22
Tabela 5	Complicações pós-operatórias de pacientes tratados por câncer gástrico.....	23
Tabela 6	Resultados cirúrgicos de pacientes submetidos a gastrectomia por câncer gástrico.....	24
Tabela 7	Achados anatomopatológicos de pacientes submetidos a gastrectomia por CA gástrico.....	26
Tabela 8	Estadiamento clínico e anatomopatológico de pacientes gastrectomizados.....	28
Tabela 9	Influência de variáveis clínico-laboratoriais em sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.....	33
Tabela 10	Influência do procedimento cirúrgico em sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico...	35
Tabela 11	Influência de variáveis anatomopatológicas em sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.....	37

Tabela 12	Influência do estadiamento clínico e patológico em sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.....	40
Tabela 13	Influência do tratamento adjuvante na sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico...	42
Tabela 14	Análise multivariada de fatores prognósticos que influenciaram a sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.....	43
Tabela 15	Influência de variáveis clínico-laboratoriais em intervalo livre de doença de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.....	45
Tabela 16	Influência do procedimento cirúrgico em intervalo livre de doença de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.....	47
Tabela 17	Influência de variáveis anatomopatológicas em intervalo livre de doença de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.....	49
Tabela 18	Influência do estadiamento clínico e patológico em intervalo livre de doença de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.....	52
Tabela 19	Influência do tratamento adjuvante na sobrevida livre de doença de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.....	54
Tabela 20	Análise multivariada de fatores prognósticos que influenciaram a sobrevida livre de doença de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.....	55

Tabela 21	Sobrevida global estratificada por Estádio N em pacientes tratados cirurgicamente por câncer gástrico com ou sem adjuvância com quimio e radioterapia.....	57
Tabela 22	Sobrevida global estratificada por fatores prognósticos identificados em análise multivariada de pacientes tratados cirurgicamente por câncer gástrico com ou sem tratamento adjuvante com quimio e radioterapia.....	59
Tabela 23	Sobrevida livre de doença estratificada por Estádio N em pacientes tratados cirurgicamente por câncer gástrico com ou sem adjuvância com quimio e radioterapia.....	60
Tabela 24	Sobrevida livre de doença estratificada por fatores prognósticos identificados em análise multivariada de pacientes tratados cirurgicamente por câncer gástrico com ou sem tratamento adjuvante com quimio e radioterapia.....	61
Tabela 25	Sobrevida global após o tratamento cirúrgico para o câncer gástrico em diferentes instituições.....	65
Tabela 26	Sobrevida global por estadiamento clínico em diversas instituições orientais e ocidentais.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

UICC	União Internacional Contra o Câncer
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiology
IVL	Invasão Vascular Linfática
IVS	Invasão Vascular Sanguínea
IPN	Invasão Perineural
NR	Razão linfonodal
QQ	qualquer
No	Número
INT0116	Intergroup 0116
VS	versus

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Justificativa	9
2	OBJETIVOS	10
3	PACIENTES E MÉTODO	11
3.1	Tipo de Estudo	11
3.2	Pacientes	11
3.3	Metodologia	12
3.4	Variáveis	13
3.4.1	Variáveis Clínicas e Laboratoriais	13
3.4.2	Variáveis Relacionadas ao Procedimento Cirúrgico	14
3.4.3	Variáveis obtidas após Exame Anatomopatológico	15
3.4.4	Tratamento Adjuvante	17
3.5	Análise Estatística	18
3.6	Consentimento Informado	19
4	RESULTADOS	20
4.1	População Estudada - dados Clínicos e Laboratoriais	20
4.2	Resultados Cirúrgicos	22
4.3	Achados Anatomopatológicos	25
4.4	Estadiamento Clínico e Patológico	27
4.5	Adjuvância	28
4.6	Resultados Oncológicos	29
4.7	Fatores Prognósticos	31
4.7.1	Sobrevida Global	31
4.7.2	Sobrevida Global – Análise Multivariada	42
4.7.3	Sobrevida Livre de Doença	44
4.7.4	Sobrevida Livre de Doença – Análise Multivariada	54

4.8	Fatores Prognósticos Aplicados ao Grupo de Pacientes Submetidos a Tratamento Multimodal	56
5	DISCUSSÃO	62
5.1	Comparação entre Pacientes Tratados com Cirurgia Exclusiva e os que receberam Adjuvância	62
5.2	Resultados Oncológicos	64
5.3	Fatores Prognósticos Clínico-Laboratoriais	66
5.4	Fatores Prognósticos relacionados ao Tratamento Cirúrgico Adotado	67
5.5	Fatores Prognósticos Anatomopatológicos	69
5.6	Fatores Prognósticos e Adjuvância	72
6	CONCLUSÃO	75
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76

1 INTRODUÇÃO

O câncer gástrico compreende cerca de 10% das neoplasias malignas diagnosticadas no mundo, mais de 1 milhão e 100 mil casos num total de 12 milhões de casos novos de câncer diagnosticados em 2008 (American Cancer Society-ACS 2007). Ele representa a quarta neoplasia mais incidente e a segunda causa de óbito por câncer no mundo. Mais de 70% dos diagnósticos novos e dos óbitos relacionados são observados nos países em desenvolvimento (PARKIN 2005).

Nos Estados Unidos, a estimativa para 2009 é de 21130 casos novos, com 10620 óbitos, o que caracteriza a neoplasia de estômago como a décima segunda mais incidente e a décima causa de óbito por neoplasia na população norte-americana. Em comparação com dados históricos, estes números representam uma queda de 40,8% na mortalidade por câncer gástrico entre os homens e de 32,6% entre as mulheres (JEMAL et al. 2009). Em comparação, no Brasil, que detém cerca de 60% da população daquele país, dados do Instituto Nacional de Câncer-INCA estimavam que em 2008 fossem diagnosticados cerca de 22000 casos novos de câncer gástrico, o que o coloca como a quinta neoplasia mais comum no país, após os tumores de mama, próstata, pulmão e o câncer colorretal, com incidência predominante entre os homens, que representam cerca de 70% dos casos novos. A distribuição entre as regiões é variável, com incidência variando entre 5 e 11 casos para cada 100.000 habitantes, proporcionalmente maior nas regiões Norte e Nordeste, onde o câncer gástrico é a segunda neoplasia mais prevalente (Ministério da Saúde 2007).

O único tratamento curativo preconizado é a ressecção, cirúrgica ou endoscópica, no caso dos tumores precoces. A extensão da ressecção gástrica varia de acordo com a localização e o tipo histológico do tumor. Deve-se obter margem proximal de pelo menos 5 cm em tumores não precoces (NAKAJIMA 2002). De um modo geral, considera-se que as lesões distais demandem uma gastrectomia subtotal, enquanto que nos tumores proximais ou de corpo, indica-se a gastrectomia total. Se, no entanto, a neoplasia se localizar no corpo for possível a obtenção das margens preconizadas, pode-se optar por gastrectomia subtotal (BRENNAN 2005).

Ainda como parte do tratamento cirúrgico, indica-se a linfadenectomia regional. A extensão desta linfadenectomia, D1, envolvendo apenas os linfonodos perigástricos, ou D2, em que são dissecados também aqueles localizados nos territórios do tronco celíaco, artéria hepática, gástrica esquerda e esplênica, é uma das controvérsias observadas na literatura.

Dois grandes estudos randomizados sobre a extensão da linfadenectomia foram publicados em 1999 e não demonstraram ganho de sobrevida com a realização de linfadenectomia D2, além de esta ter se associado à maior morbimortalidade (BONENKAMP et al. 1999; CUSCHIERI et al. 1999). Após seguimento superior a 10 anos, a população do estudo holandês na qual foi realizada linfadenectomia D2 esteve associada a uma taxa de complicação de 43% e a uma mortalidade de 10%, o que contribuiu significativamente para o fato de a sobrevida global ter sido semelhante entre os pacientes submetidos à linfadenectomia D1 e à D2 (HARTGRINK et al. 2004). O resultado de morbimortalidade observado, aparentemente relacionado ao elevado número de casos de linfadenectomia D2 em que se associou pancreatemia corpo-caudal e esplenectomia, suscitou diversas

críticas e o aparecimento de outras publicações que objetivavam justificar a realização de uma dissecação linfonodal mais extensa. Estudo italiano prospectivo demonstrou ganho importante de sobrevida com a linfadenectomia D2 (DEGIULI et al. 2004), em resultado semelhante ao observado por WU et al. (2006). Continuando a controvérsia, uma revisão da literatura demonstrou haver melhores resultados com a linfadenectomia D2 apenas em pacientes com tumores T3 (MCCULLOCH et al. 2004). Recente estudo oriental randomizado com linfadenectomia D2 esteve associado à baixa morbimortalidade (SANO et al. 2004) e a excelente resultado de sobrevida (SASAKO et al. 2008), o que leva muitos serviços ocidentais de referência no tratamento oncológico a optar pela linfadenectomia mais radical.

Historicamente, a sobrevida observada nas casuísticas japonesas, como a publicada no estudo de SASAKO et al. (2008), tem sido bastante diversa da observada em diversos estudos ocidentais, em que a sobrevida em 5 anos varia entre 15 e 20% (WANEBO et al. 1993), em comparação com taxas superiores a 50% no oriente, o que levou à hipótese de que a neoplasia tivesse características biológicas diversas nesta região (HUNDAHL et al. 2000). Casuísticas de serviços ocidentais de referência apresentam, no entanto, sobrevida semelhante à observada nas séries japonesas (BRENNAN e KARPEH 1996). Isso pode ser observado inclusive se estratificados os dados por estadiamento, quando se observam sobrevidas em 5 anos de 70% no estágio II e de 36% no estágio III em estudos orientais (NIO et al. 1993), resultados bastante semelhantes aos obtidos em centros oncológicos americanos (BRENNAN 2007) e também nacionais (KESLEY et al. 2005). Os achados conflitantes de algumas séries parecem estar relacionados ao sub-estadiamento de

pacientes operados nos países ocidentais, além de uma maior porcentagem dos casos de neoplasias gástricas proximais (OHTSU et al. 2006).

A despeito das causas dessa variação entre as taxas de sobrevida observada entre os países ocidentais e os orientais, há cerca de uma década a literatura ocidental vem sendo preenchida com diversos estudos que propõem esquemas de tratamento multimodal para o câncer gástrico, numa tentativa de se obter resultados oncológicos semelhantes aos observados na literatura oriental.

O primeiro estudo randomizado relevante, em que foi demonstrado aumento de sobrevida com tratamento multimodal foi o “Intergroup US 0116”. Nele, MACDONALD et al. (2001), propuseram em 2001 o tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia após cirurgia curativa com margens livres em pacientes portadores de câncer gástrico, cujo achado anatomopatológico foi de um tumor nos estádios compreendidos entre IB e IV não metastático (M0). A melhora na sobrevida global e livre de doença foi significativa nestes pacientes (MACDONALD et al. 2001). Avaliação pormenorizada deste estudo leva a alguns achados conflitantes, no entanto. Devido a seu caráter multiinstitucional, o tratamento cirúrgico realizado foi extremamente heterogêneo. Praticamente metade dos pacientes sequer foi submetida a uma linfadenectomia e nos cerca de 10 por cento dos indivíduos em que foi realizada uma linfadenectomia D2, não houve ganho de sobrevida estatisticamente significativo. Em estudo publicado no ano seguinte observou-se que o índice de Maruyama (BOLLSCHWEILLER et al. 1992), relacionado à probabilidade de ocorrência de metástases linfonodais além do território em que foi realizada a linfadenectomia, foi elemento independente na sobrevida dos pacientes incluídos no estudo, o que confirma o papel da linfadenectomia na sobrevida atribuída

(HUNDAHL et al. 2002). Posteriormente, a adjuvância com quimio e radioterapia se mostrou benéfica apenas em estudo oriental observacional, porém não randomizado (KIM et al. 2005a).

Outros esquemas de tratamento multimodal também vêm sendo pesquisados (LORDICK e SIEWERT 2005). A radioterapia associada à quimioterapia, em caráter neoadjuvante, tem se mostrado um esquema de tratamento multimodal que propicia altas taxas de resposta patológica e de ressecções curativas (TSUJINAKA et al. 2009). Em estudo multiinstitucional de fase II a remissão completa em anatomopatológico constituiu-se inclusive em fator prognóstico (ALANI et al. 2006), num achado que faz parte do racional dos protocolos de tratamento neoadjuvante.

De grande destaque na literatura foi a publicação, em 2006, de um estudo randomizado britânico multicêntrico que propunha a realização de quimioterapia per operatória com Epirrubicina, Cisplatina e 5-Fluorouracil. Este estudo demonstrou um ganho de sobrevida global e livre de doença em pacientes submetidos à quimioterapia neo e adjuvante, seguida de cirurgia (CUNNINGHAM et al. 2006). Recente revisão sistemática da literatura enfatizou, no entanto, que o uso de quimioterapia neoadjuvante ainda deve ser adotado em caráter investigativo, pois a meta-análise realizada com outros estudos não demonstrou qualquer ganho de sobrevida (WU et al. 2007).

A literatura oriental também vem contribuindo para a discussão de esquemas de tratamento multimodal. Estudo randomizado multiinstitucional publicado em 2007 demonstrou efeito protetor no risco de óbito pela neoplasia com o uso em caráter adjuvante de uma fluoropirimidina por via oral, o S-1 (SAKURAMOTO et al. 2007). Estudo chinês de meta-análise também demonstrou resultado favorável à

realização de quimioterapia adjuvante, notadamente com fluoropirimidinas por via oral (SUN et al. 2009). O uso dessa droga em esquema neoadjuvante de tratamento também se encontra em estudo, com um estudo fase II demonstrando ganho de sobrevida em pacientes com neoplasias pouco diferenciadas, porém aquém do projetado para a elaboração de "trial" randomizado (KINOSHITA et al. 2009).

A elevada taxa de recorrência peritoneal do câncer gástrico em estágio avançado, observada tanto no ocidente quanto nos países orientais, tem motivado estudos que pesquisam a influência de quimioterapia intraperitoneal adjuvante em pacientes submetidos à ressecção curativa. YU et al. (2006), identificaram um ganho de sobrevida com a adição desta quimioterapia que foi estatisticamente significativo em indivíduos com comprometimento de serosa pela neoplasia. Os melhores resultados, conforme observado em estudo de revisão sistemática e meta-análise, parecem ser observados com a associação de hipotermia no momento da infusão (YAN et al. 2007).

Um fator de extrema importância na avaliação dos esquemas de tratamento multimodal é toxicidade a eles relacionada, especialmente nos casos de adjuvância, uma vez que a gastrectomia está sabidamente relacionada a um prejuízo no estado nutricional no pós-operatório. No estudo de MACDONALD et al. (2001), por exemplo, apenas 64% dos pacientes completaram o protocolo de quimioterapia e radioterapia, uma porcentagem muito inferior à observada em estudos de tratamento adjuvante de outras neoplasias. Grande quantidade de efeitos colaterais hematológicos (54% dos pacientes) e gastrointestinais (33%) foi reportada. Outras séries retrospectivas demonstraram padrão de toxicidade semelhante, com porcentagem levemente superior de pacientes que completaram o tratamento

(TSANG et al. 2007). Tais perfis de elevada toxicidade não são, no entanto, exclusivos do tratamento adjuvante. Esquemas de tratamento neoadjuvante com quimio e radioterapia estiveram associados à elevada taxa de complicações (FUJITANI et al. 2007), enquanto que dentre os pacientes submetidos ao esquema de quimioterapia peroperatória proposto por CUNNINGHAM et al. (2006), apenas 65% completou o tratamento.

Sabe-se que os esquemas de tratamento multimodal são uma importante ferramenta para se atingir a melhora dos índices de sobrevida, recidiva e mortalidade pelo câncer gástrico (ROUKOS e KAPPAS 2005). Torna-se então necessária a pesquisa de fatores que permitam identificar grupos de pacientes que irão se beneficiar de tratamentos complementares, mesmo com a toxicidade a eles associada.

Os principais fatores que se relacionam ao prognóstico de pacientes são aqueles presentes nos sistemas de estadiamento, os quais dividem os pacientes em grupos que se baseiam no maior ou menor risco de progressão da doença. Esta divisão é realizada pela União Internacional de Combate ao Câncer-UICC / American Joint Committee on Câncer-AJCC e está representada no sistema TNM, em que o T representa a extensão do tumor primário, o N a presença e extensão de metástases linfonodais regionais e o M a presença de metástases à distância. Com a classificação desses componentes, os pacientes são então agrupados em estádios clínicos, de I a IV. Especificamente para o câncer gástrico, a divisão é a descrita nos Tabelas 1 e 2 (SOBIN e WITTEKIND 2002).

Tabela 1 - Estadiamento do câncer gástrico pelo sistema TNM.

<i>Estádio T</i>	<i>Comprometimento</i>
T1	Mucosa e submucosa
T2	Muscular própria e subserosa
T2a	Muscular própria
T2b	Subserosa
T3	Invasão de serosa
T4	Estruturas adjacentes
Estádio N	
N0	Ausência de linfonodos comprometidos
N1	1 a 6 linfonodos comprometidos
N2	7 a 15 linfonodos comprometidos
N3	Mais de 15 linfonodos comprometidos
Estádio M	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Tabela 2 - Estadiamento clínico do câncer gástrico de acordo com os dados do sistema TNM.

<i>Estádio clínico</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T4	N1, N2	M0
	qqT	N3	M0
	qqT	qqN	M1

O sistema de estadiamento descrito pela UICC/AJCC, quando associado a outros fatores clínicos, laboratoriais, relacionados à terapêutica adotada e aos resultados anatomopatológicos, representa um elemento extra que permite avaliar, em um único paciente, a relação do custo-benefício do tratamento a ser instituído e, em pesquisa clínica, estabelecer grupos homogêneos de pacientes a fim de melhor descrever o resultado das diferentes estratégias terapêuticas. Isso torna factível inclusive a elaboração de escores diagnósticos, conforme já realizado neste próprio serviço (COSTA et al. 2006).

A identificação de fatores clinicopatológicos associados ao estadiamento e que permitam predizer qual grupo de doentes poderá se beneficiar pelo tratamento adjuvante com quimioterapia e/ou radioterapia levaria a uma seleção melhor de pacientes, com alguns sendo candidatos a esquemas alternativos ao proposto. Além disso, uma parcela deles poderia ser poupada da morbidade do tratamento.

1.1 JUSTIFICATIVA

Na literatura pesquisada, não se identificaram estudos que analisem o perfil de fatores clinicopatológicos em pacientes que foram submetidos a um tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia, sua influência nos resultados do tratamento multimodal, bem como a tentativa de seu uso, associado a outros fatores prognósticos, na definição da terapêutica adequada para cada paciente.

2 OBJETIVOS

- Identificar a influência de variáveis clínicas e patológicas na sobrevida global e livre de doença dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico para o câncer gástrico;
- Avaliar os efeitos do uso rotineiro do tratamento adjuvante com quimio e radioterapia nos resultados em longo prazo dos pacientes tratados por câncer gástrico;
- Identificar fatores prognósticos clínicos ou patológicos que permitam individualizar grupos de pacientes que possam se beneficiar com tratamento adjuvante após cirurgia para o câncer gástrico.

3 PACIENTES E MÉTODO

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo de coorte retrospectiva.

3.2 PACIENTES

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico confirmado por anatomopatológico de adenocarcinoma gástrico, submetidos a tratamento cirúrgico radical, com intuito curativo, no Hospital A. C. Camargo – São Paulo, no período compreendido entre setembro de 1998 e outubro de 2006. Todos foram tratados pela mesma equipe de cirurgiões e, após exame anatomopatológico, deveriam necessariamente estar compreendidos entre os estádios IB e IV não metastático (M0).

Diante do fato de o principal enfoque deste estudo é avaliar pacientes que sejam eventualmente candidatos a tratamento multimodal, foram adotados os seguintes critérios de exclusão:

- Pacientes com doença metastática (M1) identificada previamente à cirurgia ou diagnosticada durante o ato operatório, os quais são candidatos a tratamento sistêmico terapêutico;
- Pacientes cujo exame anatomopatológico tenha identificado tumores no estadiamento T1N0M0, da AJCC/UICC, que não são candidatos a qualquer tratamento complementar;

- Pacientes submetidos a ressecções com margens macroscópicas positivas, o que também os torna candidatos a tratamento sistêmico terapêutico;
- Pacientes nos quais foi realizada degastrectomia, pois se sabe que nestes a drenagem linfática encontra-se modificada, o que poderia também alterar eventual resultado obtido;
- Pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante, o que modifica possíveis achados identificados nos exames anatomopatológicos.

No período que o estudo engloba, foram submetidos à ressecção cirúrgica por câncer gástrico um total de 243 pacientes. Com base nos critérios descritos acima, a avaliação do estadiamento anatomopatológico levou à exclusão inicial de 96 pacientes, sendo 44 estadiados como IA e 52 como M1. Outros 3 pacientes foram tratados com quimio ou radioterapia neoadjuvantes. Com isso, foram incluídos no estudo um total de 144 pacientes.

3.3 METODOLOGIA

Os dados relacionados aos pacientes incluídos no estudo constam de um banco de dados gravado no formato “Microsoft Excel 2003”, disponível no Departamento de Cirurgia Abdominal.

Os prontuários de todos os pacientes foram então verificados e as informações conferidas, através de pesquisa no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) desta instituição.

Os dados de sobrevida foram todos atualizados e incluídas outras variáveis clínicas, laboratoriais, relacionadas à cirurgia e ao exame anatomopatológico

realizado. Estes mesmos dados passaram a fazer parte do banco de dados do Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital A.C. Camargo

3.4 VARIÁVEIS

3.4.1 Variáveis Clínicas e Laboratoriais

- Idade
 - Média e desvio-padrão
 - Até 70 anos
 - 70 anos ou mais
- Gênero
 - Masculino
 - Feminino
- Sintomas apresentados ao diagnóstico
- Avaliação pré-anestésica
 - ASA 1
 - ASA 2
 - ASA 3
 - ASA 4
- Contagem de linfócitos no sangue periférico
 - Média e desvio-padrão
 - Até 1300 linfócitos
 - 1300 ou mais linfócitos
- Dosagem de albumina sérica

- Média e desvio padrão
- Até 3,5g/dL
- 3,5g/dL ou maior

3.4.2 Variáveis Relacionadas ao Procedimento Cirúrgico

- Tipo de gastrectomia
 - Total
 - Subtotal
- Tipo de linfadenectomia
 - D1
 - D2
 - D3
- Transfusão sanguínea
 - Sim
 - Não
 - Volume transfundido (mediana)
- Ressecção de órgãos adjacentes
 - Sim
 - Não
 - Órgãos ressecados
- Complicações pós-operatórias
 - Sim
 - Não
 - Clínicas ou cirúrgicas

- Tempo cirúrgico
- Tempo de internação em UTI
- Tempo de internação hospitalar

3.4.3 Variáveis Obtidas após Exame Anatomopatológico

- Tipo histológico de Lauren
 - Intestinal
 - Difuso
- Localização da lesão
 - Cárdia
 - Corpo
 - Antro
 - Linite
- Número de linfonodos dissecados
 - Mediana e intervalo interquartil
 - Até 25 linfonodos
 - 25 linfonodos ou mais
- Número de linfonodos comprometidos
 - Mediana e intervalo interquartil
- Invasão Vascular Linfática (IVL)
 - Presente
 - Ausente
- Invasão Vascular Sanguínea (IVS)
 - Presente

- Ausente
- Invasão Perineural (IPN)
 - Presente
 - Ausente
- Grau de diferenciação da neoplasia
 - Bem diferenciada
 - Moderadamente diferenciada
 - Pouco diferenciada
- Razão linfonodal (NR) – razão entre o número de linfonodos comprometidos e o número de linfonodos dissecados
 - NR0 – 0%
 - NR1 – entre 1% e 9%
 - NR2 – entre 10 e 25%
 - NR3 – maior que 25%
- Estádio T do TNM, segundo a AJCC (American Joint Committee on Cancer), que avalia a profundidade de invasão da parede gástrica
 - T1 – invasão de mucosa e submucosa
 - T2 – invasão da camada muscular própria
 - T3 – invasão da serosa ou tecido adiposo adjacente
 - T4 – invasão de órgãos adjacentes
- Estádio N do TNM, segundo a AJCC, que avalia o comprometimento linfonodal
 - N0 – nenhum linfonodo comprometido
 - N1 – 1 a 6 linfonodos comprometidos

- N2 – 7 a 15 linfonodos comprometidos
- N3 – mais de 15 linfonodos comprometidos
- Estadiamento clínico
 - IB – T1N1, N2N0
 - II – T1N2, T2N1, T3N0
 - IIIA – T2N2, T3N1, T4N0
 - IIIB – T3N2
 - IV não metastático – T4N1-2, qqTN3

3.4.4 Tratamento Adjuvante

O esquema de tratamento adjuvante a que o paciente foi submetido foi identificado, incluindo aí o tratamento com radioterapia e quimioterapia proposto por MACDONALD et al. (2001), que foi o protocolo da instituição a partir de 2003, e outros esquemas adotados anteriormente, os quais representam uma minoria. Os pacientes operados e que não receberam tratamento adjuvante passaram a ter seus dados utilizados como um grupo controle histórico, a título de comparação de índices de sobrevida e recidiva.

A sobrevivência global foi definida como o tempo transcorrido entre a data da cirurgia e a data do óbito. Nos pacientes vivos sem doença ou com doença em atividade, foi considerada a data da última consulta ou informação contida em prontuário. Para a análise da sobrevivência livre de doença, a diferença utilizada foi entre a data da cirurgia e a do diagnóstico clínico ou patológico da recidiva. O local em que ela primeiramente foi identificada foi também relatado.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados já armazenados em planilha do “Microsoft Excel 2003” foram transportados para o software “Statistical Package for Social Science” (SPSS), versão 15.0.

A mensuração das variáveis quantitativas está expressa pela medida de tendência central adequada (média ou mediana) com respectivos desvio-padrão ou intervalo interquartil. A comparação das características clínicas, laboratoriais, relacionadas ao procedimento cirúrgico e as obtidas após exame anatomopatológico de acordo com o tratamento instituído foi feita utilizando-se o Teste t – Student para as variáveis quantitativas. Para a análise da relação entre variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson, ou nos casos de frequências menores que 05 dentro de uma tabela maior que 2x2, foi utilizado o Teste de Fischer.

A análise da sobrevida global e livre de doença foi realizada pelo estimador produto-limite de Kaplan-Meier e a comparação das curvas foi feita através do teste de “log-rank”. As variáveis estatisticamente que tiveram $p < 0,20$ pelo teste de log-rank, foram selecionadas para a análise múltipla utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox.

3.6 CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Por se tratar de pacientes já submetidos a tratamento, eles não foram beneficiados pelos resultados assim como não foram expostos a riscos adicionais. Como não há participação ativa de pacientes, nenhum ônus como transporte ou alimentação os foi atribuído, assim como nenhuma conduta médica foi tomada por influência desse estudo.

4 RESULTADOS

4.1 POPULAÇÃO ESTUDADA – DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Foram incluídos no estudo 144 pacientes, sendo 92 tratados com cirurgia exclusiva (Grupo I) e 52 submetidos à cirurgia e tratamento adjuvante (Grupo II).

Entre a população incluída no estudo, houve predomínio do sexo masculino, com 85 pacientes no total (59%). A média de idade foi de 62 anos, com intervalo variando entre 20 e 88 anos. Em relação ao quadro clínico, 85% dos indivíduos tinham algum sintoma na avaliação inicial pré-operatória. As queixas mais frequentes eram epigastralgia (71 pacientes – 49,7%) e perda de peso (26 pacientes – 18%). Os demais sintomas referidos foram plenitude pós-prandial, sangramento, astenia, disfagia, hiporexia, náuseas e vômitos (Tabela 3). A avaliação clínica pré-anestésica demonstrou que a maioria dos pacientes se encontrava nas classificações de ASA 2 e 3 (55,6 e 28,4% respectivamente).

Os achados laboratoriais da contagem de linfócitos e da albumina sérica fazem parte da avaliação nutricional pré-operatória. A dosagem sérica de albumina obtida foi de 3,29 mg/dL em média, enquanto que a contagem de linfócitos oscilou entre 304 e 4550, com mediana de 1507.

Tabela 3 - Sintomas referidos em avaliação clínica inicial de pacientes posteriormente submetidos a gastrectomia.

<i>Sintoma</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>%</i>
Epigastralgia	71	49,3
Perda de peso	18	12,5
Sangramento	16	11,1
Plenitude pós-prandial	14	9,7
Disfagia	7	4,9
Náuseas e vômitos	5	3,5
Astenia	5	3,5
Obstrução	5	3,5
Hiporexia	4	3,5

A comparação dos dados clínicos e laboratoriais entre os grupos I e II demonstrou que os grupos foram homogêneos em relação à distribuição por sexo, ASA pré-operatório, dosagem de albumina sérica e contagem de linfócitos. Foi observada diferença significativa em relação à idade das populações dos dois grupos, com os pacientes submetidos a cirurgia e tratamento adjuvante tendo média de idade de 55 anos (20-81), contra 65 (21-88) do grupo da cirurgia exclusiva. (Tabela 4)

Tabela 4 – Dados clínicos e laboratoriais de pacientes submetidos a gastrectomia por câncer gástrico.

<i>Variável</i>	<i>No. (%) global (n=144)</i>	<i>Cirurgia No. (%) (n=92)</i>	<i>Adjuvância No. (%) (n=52)</i>	<i>P</i>
Gênero				
Masculino	85 (59%)	53 (57,6%)	32 (61,5%)	0,645
Feminino	59 (41%)	39 (42,9%)	20 (38,5%)	
Idade				
Média	62 (20-88)	65 (21-88)	55 (20-81)	<0,001
ASA				
1	15 (10,4%)	9 (9,7%)	6 (11,5%)	0,242
2	80 (55,6%)	48 (52,2%)	32 (61,5%)	
3	41 (28,4%)	29 (31,5%)	12 (23,1%)	
4	8 (5,6%)	6 (6,6%)	2 (3,9%)	
Albumina				
Média	3,29 (1,2-4,7)	3,24 (1,2-4,7)	3,47 (2,1-4,6)	0,407
Linfócitos				
Média	1507 (304-4550)	1501 (304-2944)	1517 (400-4550)	0,901

4.2 RESULTADOS CIRÚRGICOS

A cirurgia mais comumente realizada foi a gastrectomia total, em 85 pacientes (59,1%) com linfadenectomia D2 (115 pacientes – 79,9%). Em 37 casos, foi necessária gastrectomia ampliada, com ressecção de outros órgãos (esplenectomia em 28 pacientes, pancreatetectomia corpo-caudal com esplenectomia em 4, hepatectomia por invasão adjacente em 3 e colectomia em outros 2 pacientes). O tempo cirúrgico mediano foi de 360 minutos, com transfusão sanguínea realizada em apenas 18 casos (16,5%).

A taxa de complicações relacionadas ao tratamento foi de 25,7%, sendo as mais comuns pneumonia e fístula pancreática. (Tabela 5) O período de internação em

UTI mediano foi de 1 dia e o de internação hospitalar também mediano de 10 dias. A mortalidade de até 60 dias, relacionada portanto ao tratamento, foi de 2,8% (4 casos – 2 por pneumonia aspirativa, 1 por complicações relacionadas a eventração e outro por fistula gastrojejunal e abscesso intracavitário).

Tabela 5 - Complicações pós-operatórias de pacientes tratados por câncer gástrico.

<i>Complicações</i>	<i>Número (n=144)</i>	<i>%</i>
Clínica		
Pneumonia	14 pacientes	9,7
Infecção de cateter	7 pacientes	4,9
Infecção urinária	4 pacientes	2,8
Insuficiência Renal	4 pacientes	2,8
Cirúrgica		
Fístula pancreática	8 pacientes	5,5
Abscesso intracavitário	5 pacientes	3,5
Evisceração	4 pacientes	2,8

Na comparação entre os grupos de indivíduos tratados com cirurgia (Grupo I) e aqueles submetidos a cirurgia e tratamento adjuvante (Grupo II), observou-se que eles eram semelhantes em relação à linfadenectomia realizada, à ressecção de órgãos adjacentes, à necessidade de transfusão e às complicações. A análise estatística mostrou uma diferença em relação ao tipo de gastrectomia realizada. Os pacientes do Grupo II foram submetidos à gastrectomia total em 73,1% dos casos, em comparação a 51,1% aos do Grupo I. (Tabela 6)

Tabela 6 - Resultados cirúrgicos de pacientes submetidos a gastrectomia por câncer gástrico.

<i>Variável</i>	<i>No. (%) global (n=144)</i>	<i>No. (%) Cirurgia (n=92)</i>	<i>No. (%) Adjuvância (n=52)</i>	<i>P</i>
Gastrectomia				
Total	85 (59,1%)	47 (51,1%)	38 (73,1%)	0,027
Subtotal	59 (40,9%)	45 (48,9%)	14 (26,9%)	
Linfadenectomia				
D1	15 (10,4%)	13 (14,1%)	2 (3,8%)	0,099
D2	115 (79,9%)	72 (78,3%)	43 (82,7%)	
D3	14 (9,7%)	7 (7,6%)	7 (13,5%)	
Ressecção de órgãos adjacentes	37 (25,7%)	19 (20,7%)	18 (34,6%)	0,065
Transfusão sanguínea	18 (12,5%)	14 (15,2%)	4 (7,7%)	0,190
Complicações	37 (25,7%)	26 (28,2%)	11 (21,2%)	0,271

4.3 ACHADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Os tumores gástricos localizaram-se mais freqüentemente em corpo e antro (45,9 e 41,7% dos casos, respectivamente). Os tipos histológicos intestinal e difuso de Lauren tiveram distribuição semelhante, com ligeiro predomínio do tipo intestinal (51,4%). As lesões tiveram tamanho médio de 5,4cm, variando entre 1 e 15cm e 61,1% delas eram pouco diferenciadas (88 pacientes).

Compatível com o tipo de linfadenectomia descrita, foi identificada uma mediana de 36 linfonodos dissecados, com mediana de 4 positivos. A razão linfonodal obtida teve uma distribuição bastante próxima entre os intervalos, com as razões NR0 (0%), NR1 (1-9%), NR2 (10-25%) e NR3 (>25%) observadas em respectivamente 27%,24%, 22% e 26% dos pacientes. A ocorrência de invasão vascular sanguínea foi observada em apenas 11 pacientes (7,7%), enquanto que invasão linfática e perineural foram detectadas em 50% e 52% dos indivíduos, respectivamente.

Comparando-se os dados anatomopatológicos entre os grupos, observou-se uma diferença estatística na distribuição de razão linfonodal. Os pacientes do Grupo II tiveram uma freqüência da razão NR0 bem inferior (9,6%) em relação aos do grupo de cirurgia exclusiva (37%). Não houve diferença estatística entre os grupos em: localização, tamanho, grau de diferenciação, número de linfonodos dissecados e comprometidos, invasão vascular sanguínea, linfática e perineural. (Tabela 7).

Tabela 7 – Achados anatomopatológicos de pacientes submetidos a gastrectomia por CA gástrico

<i>Variável</i>	<i>No.(%) global (n=144)</i>	<i>No.(%) Cirurgia (n=92)</i>	<i>No.(%) Adjuvância (n=52)</i>	<i>P</i>
Localização				
Cárdia	15 (10,4%)	9 (9,8%)	6 (11,5%)	0,447
Corpo	66 (45,9%)	39 (42,4%)	27 (51,9%)	
Antro	60 (41,7%)	43 (46,7%)	17 (32,7%)	
Liníte	3 (2,1%)	1 (1,1%)	2 (3,8%)	
Histologia				
Intestinal	74 (51,4%)	50 (54,3%)	24 (46,2%)	0,345
Difuso	70 (48,6%)	42 (45,7%)	28 (53,8%)	
Tamanho	5,4cm (1-15)	5,7cm (1-15)	4,8 cm(1,2-10)	0,089
Linfonodos dissecados	36 (2-83)	34 (2-83)	39 (13-75)	0,069
Linfonodos positivos	4(0-64)	6 (0-64)	8 (0-38)	0,143
Grau de diferenciação				
Bem	14 (9,7%)	10 (10,9%)	4 (7,7%)	0,202
Moderado	42 (29,2%)	27 (29,3%)	15 (28,8%)	
Pouco	88 (61,1%)	55 (59,8%)	33 (63,5%)	
IVS	11 (7,7%)	5 (5,6%)	6 (11,5%)	0,204
IVL	72 (50%)	44 (47,8%)	28 (53,8%)	0,515
IPN	74 (52,1%)	48 (53,5%)	26 (50%)	0,840
Razão linfonodal				
NR0 (0%)	39 (27,1%)	34 (37%)	5 (9,6%)	0,003
NR1 (1-9%)	35 (24,3%)	21 (22,8%)	14 (26,9%)	
NR2 (10-25%)	32 (22,2%)	15 (16,3%)	17 (32,7%)	
NR3 (>25%)	38 (26,4%)	22 (23,9%)	16 (30,8%)	

4.4 ESTADIAMENTO CLÍNICO E PATOLÓGICO

Em relação ao estágio patológico TNM, os pacientes analisados eram predominantemente T3 (100 pacientes – 69,4%) e T2 (31 casos – 21,5%), com comprometimento linfonodal N1(59 pacientes - 41%) sendo o mais freqüente. Após agrupamento nos casos nos respectivos estádios clínicos, os estádios II e IIIA foram os mais comuns, com 31,3% e 30,6% respectivamente.

Na comparação entre os grupos, foi observada diferença estatística em relação ao estágio N. Os pacientes tratados com cirurgia e tratamento adjuvante (Grupo II) mais freqüentemente tiveram comprometimento linfonodal, o que propiciou uma baixa incidência de N0 na população (9,6%) em comparação com o grupo cirúrgico (37%). (Tabela 8)

Tabela 8 – Estadiamento clínico e anatomopatológico de pacientes gastrectomizados.

<i>Estadiamento</i>	<i>No. (%) global (n=144)</i>	<i>No. (%) Cirurgia (n=92)</i>	<i>No. (%) Adjuvância (n=52)</i>	<i>P</i>
Estádio T				
T1	7 (4,9%)	3 (3,3%)	4 (7,7%)	0,668
T2	31 (21,5%)	21 (22,8%)	10 (19,2%)	
T3	100 (69,4%)	64 (69,6%)	36 (69,2%)	
T4	6 (4,2%)	4 (4,3%)	2 (3,8%)	
Estádio N				
N0	39 (27,1%)	34 (37%)	5 (9,6%)	0,005
N1	59 (41%)	34 (37%)	25 (48,1%)	
N2	32 (22,2%)	17 (18,5%)	15 (28,8%)	
N3	14 (9,7%)	7 (7,6%)	7 (13,5%)	
Estadiamento Clínico				
IB	14 (9,7%)	12 (13%)	2 (3,8%)	0,102
II	45 (31,3%)	33 (35,9%)	12 (23,1%)	
IIIA	44 (30,6%)	23 (25%)	21 (40,4%)	
IIIB	22 (15,3%)	13 (14,1%)	9 (17,3%)	
IV (não-metastático)	19 (13,2%)	11 (12%)	8 (15,4%)	

4.5 ADJUVÂNCIA

Dos 144 pacientes, 52 fizeram algum tipo de tratamento adjuvante pós-gastrectomia. Destes, a adjuvância mais empregada foi a do esquema proposto no INT0116(16), com radio e quimioterapia. Outros dezoito pacientes fizeram apenas quimioterapia adjuvante, com diferentes esquemas de drogas: Carboplatina + Taxol (7 pacientes), 5-Fluorouracil + Leucovorin (4 pacientes), Mitomicina C + UFT (4 pacientes) e Epirrubicina + Leucovorin + 5-Fluorouracil (2 pacientes).

No grupo de 34 pacientes submetido ao esquema proposto por MACDONALD et al, (2001) 28 deles completaram o tratamento. O perfil de toxicidade, conforme descrito no próprio estudo, foi significativo. Cerca de 50% dos pacientes tiveram toxicidade gastrointestinal Graus II e III e outros 21% apresentaram toxicidade hematológica Grau III. Foram observados 3 óbitos que podem ser relacionados à adjuvância: 1 paciente evoluiu com óbito em vigência de quimioterapia, por toxicidade hematológica e outros 2 apresentaram complicações tardias relacionadas à radioterapia.

4.6 RESULTADOS ONCOLÓGICOS

O tempo de seguimento mediano dos pacientes incluídos no estudo foi de 39 meses. A sobrevida global em 1,3 e 5 anos foi de 84,6%; 59,9% e 47,4%. (Figura 1)

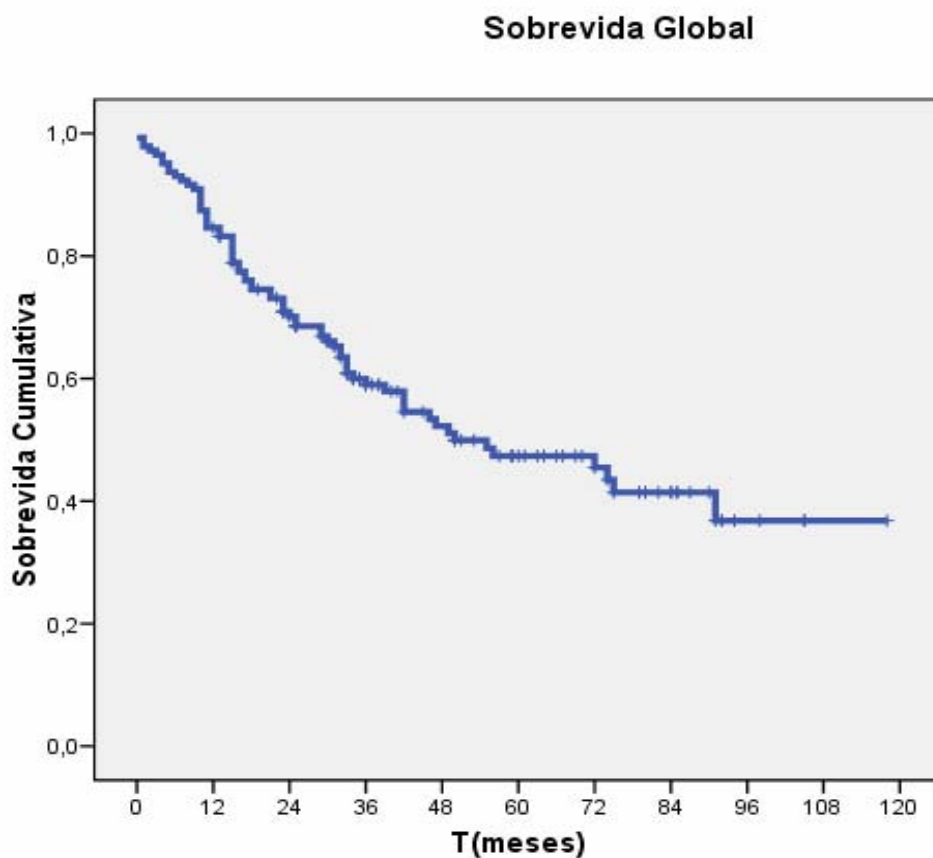


Figura 1 – Gráfico de sobrevida global de pacientes tratados por câncer gástrico.

Houve recidiva em 53 casos (36,8%). Em 15 deles ela foi locorregional (10,6%), enquanto que em 38 indivíduos ocorreu recorrência sistêmica (26,2%). Os principais sítios de recidiva foram peritônio e fígado, em 14 e 13 pacientes respectivamente. O intervalo livre de doença mediano foi de 36 meses, com 58,5% dos indivíduos sem doença após 5 anos. (Figura 2).

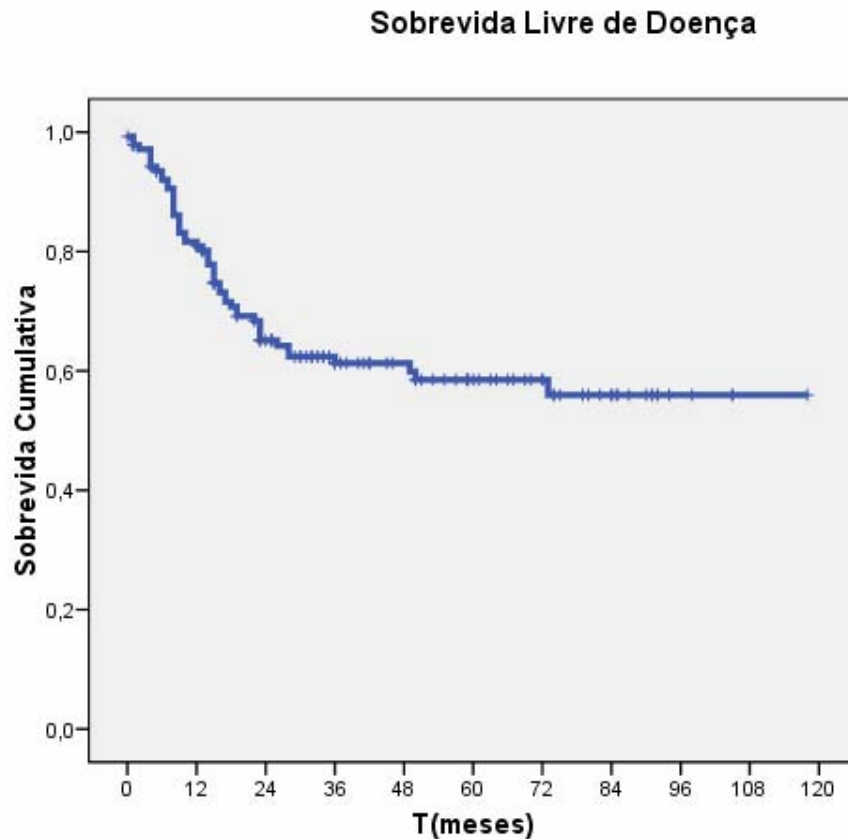


Figura 2 – Gráfico de sobrevida livre de doença de pacientes tratados por câncer gástrico.

4.7 FATORES PROGNÓSTICOS

Todas as variáveis clínicas, laboratoriais, relacionadas ao procedimento cirúrgico e aos resultados de exame anatomopatológico tiveram sua influência em sobrevida global e livre de doença avaliada nos pacientes incluídos no estudo.

4.7.1 Sobrevida Global

Os pacientes do sexo masculino tiveram sobrevida global semelhante aos do sexo feminino (48,4% VS 47,3%). A idade também não foi fator prognóstico.

Embora os pacientes de 70 anos ou mais tenham apresentado números de sobrevida global inferiores (37,1% em 5 anos) em relação aos pacientes mais jovens (52,5%), o dado não foi estatisticamente significativo. Em relação às condições clínicas pré-anestesia, expressas no índice ASA, também os achados não foram significativos, com os pacientes classificados como ASA I ou II tendo apresentado a melhor evolução (72,7% e 49,3% de sobrevida global em 5 anos, respectivamente). Nas variáveis laboratoriais, observou-se que os pacientes com albumina sérica pré-operatória maior que 3,5g/dL evoluíram com sobrevida global em 5 anos de 54,4%, contra 32,2% daqueles com albumina menor que 3,5g/dL, tornando a dosagem de albumina sérica a única variável clínica que influenciou a sobrevida global em análise univariada ($P=0,028$). Por fim, o número absoluto de linfócitos não foi fator prognóstico de sobrevida global, com os indivíduos com contagem de linfócitos inferior a 1300 apresentando sobrevida global em 5 anos de 52,8%, contra 43,3% daqueles com contagem superior a 1300. (Tabela 9)

Tabela 9 – Influência de variáveis clínico-laboratoriais em sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico

<i>Variável</i>	<i>No. (%) pacientes (n=144)</i>	<i>Sobrevida global (5a)</i>	<i>P</i>
Sexo			
Masculino	85 (59,1%)	48,4%	0,734
Feminino	59 (40,9%)	47,3%	
Idade			
Até 70 a	94 (65%)	52,5%	0,151
≥ 70 a	50 (35%)	37,1%	
ASA			
1	15 (10,4%)	72,7%	0,161
2	80 (55,6%)	49,3%	
3	41 (28,4%)	33,6%	
4	8 (5,6%)	20%	
Albumina			
Até 3,5g/dL	39 (27,1%)	32,8%	0,028
≥3,5g/dL	105 (72,9%)	54,4%	
Linfócitos			
Até 1300	55 (38,2%)	52,8%	0,992
≥1300	89 (61,8%)	43,3%	

O estudo do tratamento cirúrgico realizado demonstrou que o tipo de linfadenectomia realizada ($P < 0,001$) e a ressecção de órgãos adjacentes ($P = 0,026$) foram fatores prognósticos de sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico. Os pacientes em que foi realizada linfadenectomia D2 ou D3 tiveram sobrevida global em 5 anos bastante superior (51,3% e 44,4%, respectivamente) à observada nos pacientes submetidos a linfadenectomia mais econômica D1 (13%). Da mesma forma, os pacientes em que foi realizada

gastrectomia ampliada com pancreatectomia, esplenectomia ou hepatectomia tiveram sobrevida global em 5 anos de 33,2%, em comparação com os 52,6% observados em pacientes em que tais ressecções não foram necessárias.

O tipo de gastrectomia realizada, se total ou subtotal, não foi fator prognóstico de sobrevida global. Quando a gastrectomia foi total, a sobrevida foi de 39,3%, contra 58,4% naqueles pacientes submetidos a ressecções subtotais. A realização de transfusão sanguínea no peroperatório também não foi fator prognóstico, com os pacientes transfundidos apresentando sobrevida global de 41,7% contra 48% dos não transfundidos. Da mesma forma, a ocorrência de complicações clínicas ou cirúrgicas no pós-operatório também não interferiu na sobrevida global. Os indivíduos que tiveram complicação pós-operatória chegaram a 38,1% de sobrevida global em 5 anos, contra 51,3% daqueles que não apresentaram tais eventos. (Tabela 10)

Tabela 10 – Influência do procedimento cirúrgico em sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.

<i>Variável</i>	<i>No. (%) pacientes (n=144)</i>	<i>Sobrevida global (5a)</i>	<i>P</i>
Gastrectomia			
Total	85 (59,1%)	39,3%	0,192
Subtotal	59 (40,9%)	58,4%	
Linfadenectomia			
D1	15 (10,4%)	13%	<0,001
D2	115 (79,9%)	51,9%	
D3	14 (9,7%)	44,4%	
Ressecção de órgãos adjacentes			
Sim	37 (25,7%)	33,2%	0,026
Não	107 (74,3%)	52,6%	
Transfusão sanguínea			
Sim	18 (12,5%)	41,7%	0,469
Não	126 (87,5%)	48%	
Complicações			
Sim	37 (25,7%)	38,1%	0,282
Não	107 (74,3%)	51,3%	

A análise das variáveis descritas relacionadas à peça cirúrgica, em sua maioria descritas após exame anatomopatológico, demonstrou que número de linfonodos dissecados ($P=0,028$), presença de invasão vascular linfática ($P=0,034$), invasão perineural ($P=0,003$) e razão linfonodal foram fatores prognósticos de sobrevida global. Esta última foi fator altamente significativo ($P<0,001$). Os pacientes com razão NR0 tiveram sobrevida em 5 anos de 69%, contra 66,2% naqueles com razão NR1, além de 31,9% e 19,4%, para NR2 e NR3%, respectivamente. Em relação à quantidade de linfonodos dissecados, os pacientes que tiveram menos de 25 linfonodos dissecados apresentaram sobrevida de 28,3% em comparação com 52,9% daqueles com pelo menos 25 linfonodos identificados na peça cirúrgica. A presença de invasão linfática levou a uma sobrevida pior, de 40,3%, contra 54,1% dos que não a apresentavam, enquanto que a ocorrência de invasão perineural levou a um resultado ainda pior, de 34%, em comparação com a taxa de 62,5%, observada nos indivíduos sem tal invasão.

A localização da neoplasia, o tamanho da lesão, seu tipo histológico, grau de diferenciação e invasão vascular sanguínea não influenciaram nos resultados de sobrevida global de maneira estatisticamente significativa. Os tumores de cárdia tiveram um resultado um pouco pior (31%) se comparados aos de corpo (43,5%) e antro (55%), porém sem atingir significância estatística. As neoplasias menores, de até 5cm, estiveram associadas a uma sobrevida global de 54,5% em 5 anos, contra 41,7% das maiores de 5cm. O tipo histológico de Lauren também não se constituiu um fator prognóstico, com os pacientes cuja neoplasia foi do tipo difuso apresentando sobrevida semelhante (50,4%) aos do tipo intestinal (50,4%). Em relação ao grau histológico, os indivíduos com tumores bem diferenciados tiveram

resultados melhores em 5 anos (100%), em relação àqueles com lesões moderadamente (44,8%) e pouco (42,7%) diferenciadas, num resultado que também não foi estatisticamente significativo. Por último, a presença de invasão de vasos sanguíneos levou os pacientes a uma sobrevida de 37%, versus os 48,6% da população sem invasão vascular sanguínea. (Tabela 11)

Tabela 11 – Influência de variáveis anatomopatológicas em sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.

<i>Variável</i>	<i>No.(%) pacientes (n=144)</i>	<i>Sobrevida global (5a)</i>	<i>P</i>
Localização			
Cárdia	15 (10,4%)	31%	0,517
Corpo	66 (45,9%)	43,5%	
Antro	60 (41,7%)	55%	
Linite	3 (2,1%)	33,3%	
Tipo histológico			
Intestinal	74 (51,4%)	44,4%	0,523
Difuso	70 (48,6%)	50,4%	
Tamanho			
Até 5cm	65 (45,1%)	54,5%	0,254
>5cm	79 (54,9%)	41,7%	
Linfonodos dissecados			
Até 25	39 (27,1%)	28,3%	0,028
25 ou mais	105 (76,9%)	52,9%	

Cont/ Tabela 11

<i>Variável</i>	<i>No.(%) pacientes (n=144)</i>	<i>Sobrevida global (5a)</i>	<i>P</i>
Grau de diferenciação			
Bem	14 (9,7%)	100%	0,170
Moderadamente	42 (29,2%)	44,8%	
Pouco	88 (61,1%)	42,7%	
Invasão Vascular			
Presente	11(7,7%)	37%	0,286
Ausente	133 (92,3%)	48,6%	
Invasão Vascular Linfática			
Presente	72 (50%)	40,3%	0,034
Ausente	72 (50%)	54,1%	
Invasão Perineural			
Presente	74 (52,1%)	34%	0,003
Ausente	70 (47,9%)	62,5%	
Razão linfonodal			
NR 0 (0%)	39 (27,1%)	69%	<0,001
NR 1 (1-9%)	35 (24,3%)	66,2%	
NR 2 (10-25%)	32 (22,2%)	31,9%	
NR3 (>25%)	38 (26,4%)	19,4%	

Conforme já esperado, e de acordo com os achados da literatura, os estadiamentos T, N e o agrupado nos estádios I, II, III e IV, foram todos fatores prognósticos de sobrevida global. Os achados foram estatisticamente significativos, com $P < 0,001$ para todos. Os pacientes com neoplasia no estágio T1 tiveram sobrevida em 5 anos de 57,1%, seguidos por aqueles com neoplasias T2 (65,7%), T3 (42,5%) e T4(0%). Em relação ao estágio N, os pacientes com achado anatomopatológico de N0 tiveram 69% de sobrevida global, em comparação com os achados de 52,9%, 29,6% e 7,1%, respectivamente para N1, N2 e N3. No estadiamento agrupado, a sobrevida dos pacientes no estágio IB foi de 81,3%, seguida por 67,5% para estágio II, 44,6% para o III e 5,9% para o IV não metastático. (Tabela 12)

Tabela 12 – Influência do estadiamento clínico e patológico em sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.

<i>Estadiamento</i>	<i>No. (%) pacientes (n=144)</i>	<i>Sobrevida global (5a)</i>	<i>P</i>
Estádio T			
T1	7 (4,9%)	57,1%	<0,001
T2	31 (21,5%)	65,7%	
T3	100 (69,4%)	42,5%	
T4	6 (4,2%)	0%	
Estádio N			
N0	39 (27,1%)	69%	<0,001
N1	59 (41%)	52,9%	
N2	32 (22,2%)	29,6%	
N3	14 (9,7%)	7,1%	
Estadiamento clínico			
IB	14 (9,7%)	81,3%	<0,001
II	45 (31,3%)	67,5%	
IIIA	44 (30,6%)	44,6%	
IIIB	22 (15,3%)	27,3%	
IV (M0)	19 (13,2%)	5,9%	

A realização de tratamento adjuvante não exerceu influência na sobrevida global, de acordo com a análise estatística. O grupo histórico controle, tratado com cirúrgica exclusiva, já descrito anteriormente como Grupo I, atingiu uma taxa de sobrevida global de 46,6% em 5 anos. O Grupo II, composto por pacientes submetidos a qualquer tratamento adjuvante, teve uma sobrevida global de 51,7%, num achado sem significância estatística ($P=0,739$). Comparando-se apenas os pacientes submetidos ao esquema de radio e quimioterapia proposto por MACDONALD et al. (2001), observa-se uma sobrevida de 68% (Figura 3), porém num menor tempo de seguimento, o que também não foi estatisticamente significativo. (Tabela 13)

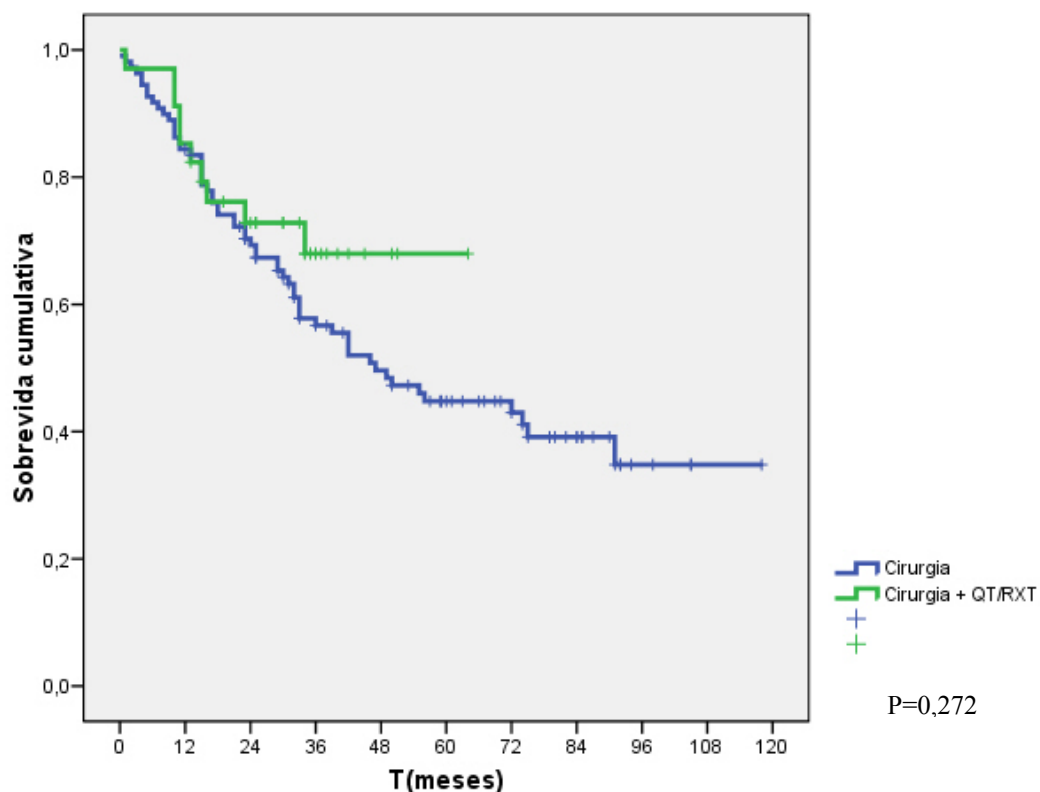


Figura 3 – Gráfico de sobrevida global de pacientes de acordo com o tratamento cirúrgico com ou sem adjuvância

Tabela 13 – Influência do tratamento adjuvante na sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.

<i>Tratamento</i>	<i>No. (%) pacientes (n=144)</i>	<i>Sobrevida global (5a)</i>	<i>P</i>
Qualquer adjuvância			
Cirurgia	92 (63,9%)	46,6%	0,739
Cirurgia + adjuvância	52 (36,1%)	51,7%	
QT + RXT adjuvantes (MacDonald)			
Cirurgia	92 (73%)	46,6%	0,272
Cirurgia + QT + RXT	34 (37%)	68%	

4.7.2 Sobrevida Global – Análise Multivariada

As variáveis cujo P foi menor ou igual a 0,02 após o teste de log-rank foram então encaminhadas para análise multivariada. Para melhor interpretação dos achados estatísticos, foi elaborada uma interação entre o estágio N e a razão linfonodal, com o objetivo de se identificar melhor que grupos de pacientes estariam expostos a um maior risco de acordo com o tratamento e achados cirúrgicos. O número de linfonodos dissecados e a interação entre N e razão linfonodal se mostraram como fatores prognósticos independentes de sobrevida global em 5 anos. A dissecação de menos de 25 linfonodos esteve associada a um risco de óbito de 3,4, enquanto que os pacientes com as interações N1/NR2, N2/NR2, N2/NR3 e N3/NR3 tiveram riscos respectivos de 2,5; 4,4; 5,4 e 7,6. A presença de invasão perineural esteve associada a um risco de 1,7 e a realização de gastrectomia ampliada também de 1,7. Ambos os achados, embora próximos, não atingiram significância estatística para sobrevida global. (Tabela 14)

Tabela 14 – Análise multivariada de fatores prognósticos que influenciaram a sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.

<i>Variável</i>	<i>HR</i>	<i>P</i>
Invasão perineural		
Ausente	1,0	0,058
Presente	1,7	
Ressecção de órgãos adjacentes		
Não	1,0	0,066
Sim	1,7	
Número de linfonodos dissecados		
Até 25	3,4	<0,001
25 ou mais	1,0	
Interação N e Razão linfonodal		
N0-NR0	1,0	
N1-NR1	0,8	0,694
N1-NR2	2,5	0,003
N1-NR3	1,2	0,724
N2-NR1	2,9	0,165
N2-NR2	4,4	0,003
N2-NR3	5,4	<0,001
N3-NR3	7,6	<0,001

4.7.3 Sobrevida Livre de Doença

Todas as variáveis testadas para avaliação de sobrevida global também foram utilizadas na avaliação de sobrevida livre de doença.

Não houve variável estatisticamente significativa dentre todas as características clínicas e laboratoriais estudadas. A sobrevida dos pacientes do sexo masculino foi de 63,6%, contra 53,1% das do sexo feminino, porém esse achado não atingiu significância estatística. Da mesma maneira, a idade não exerceu influência sobre a sobrevida livre de doença. Os indivíduos com menos de 70 anos tiveram sobrevida livre de doença de 59,5% em 5 anos, enquanto entre os mais idosos ela foi de 56,8%. A avaliação pré-anestésica, com o ASA, também não foi fator prognóstico. A melhor sobrevida foi a dos pacientes ASA 1, de 72,7%, enquanto no grupo de pacientes ASA 4 chegou a 37,5%. O nível sérico de albumina produziu diferentes resultados de intervalo livre de doença, porém sem atingir significância estatística. Os pacientes com albumina menor que 3,5g/dL tiveram sobrevida de 47,3%, e aqueles cuja albumina era de pelo menos 3,5g/dL ela chegou a 62,8%. Da mesma maneira, a contagem de linfócitos também não foi fator prognóstico. Os grupos de indivíduos em que ela esteve abaixo de 1300 e os com pelo menos 1300 células tiveram sobrevida livre de doença semelhantes (62,5% e 56,2%). (Tabela 15)

Tabela 15 – Influência de variáveis clínico-laboratoriais em intervalo livre de doença de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.

<i>Variável</i>	<i>No. (%) pacientes (n=144)</i>	<i>Sobrevida livre de doença em 5 anos</i>	<i>P</i>
Sexo			
Masculino	85 (59,1%)	63,6%	0,544
Feminino	59 (40,9%)	53,1%	
Idade			
Até 70 a	94 (65%)	59,5%	0,531
≥ 70 a	50 (35%)	56,8%	
ASA			
1	15 (10,4%)	72,7%	0,785
2	80 (55,6%)	58,3%	
3	41 (28,4%)	50,4%	
4	8 (5,6%)	37,5%	
Albumina			
Até 3,5g/dL	39 (27,1%)	47,3%	0,063
≥3,5g/dL	105 (72,9%)	62,8%	
Linfócitos			
Até 1300	55 (38,2%)	62,5%	0,343
≥1300	89 (61,8%)	56,2%	

Em relação às variáveis cirúrgicas, o resultado foi semelhante àquele obtido na avaliação de sobrevida global. O tipo de linfadenectomia realizado ($P=0,003$) e a realização de gastrectomia ampliada com ressecção de órgãos adjacentes ($P=0,005$) foram fatores prognósticos de sobrevida livre de doença. Os pacientes submetidos a linfadenectomias D2 ou D3 tiveram sobrevida superior àqueles nos quais foi realizada a D1, chegando a 64,4% contra 33,4%. A ressecção de outros órgãos adjacentes ao estômago esteve associada a um intervalo livre de doença de 38,5%,

bastante inferior ao observado na população submetida apenas a gastrectomia, que foi de 65,8%.

O tipo de gastrectomia, a realização de transfusão sanguínea peroperatória e a ocorrência de complicações pós-operatórias não se constituíram em fatores prognósticos de sobrevida livre de doença. Os pacientes submetidos a gastrectomia total tiveram resultado de 51,1% em 5 anos, inferior aos 67% atingidos pelo grupo de indivíduos submetidos a gastrectomia subtotal, porém sem atingir significância estatística. Pacientes que fizeram transfusão sanguínea atingiram sobrevida de 50,4% em 5 anos, próxima do índice de 59,5% daqueles que não necessitaram de transfusão. Da mesma forma, a ocorrência de complicações pós-operatórias teve pouca influência na sobrevida livre de doença, que chegou a 57,5% nos indivíduos que evoluíram com complicações e a 59% naqueles que não tiveram tais eventos. (Tabela 16)

Tabela 16 – Influência do procedimento cirúrgico em intervalo livre de doença de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.

<i>Variável</i>	<i>No. (%) pacientes (n=144)</i>	<i>Sobrevida livre de doença em 5 anos</i>	<i>P</i>
Gastrectomia			
Total	85 (59,1%)	51,1%	0,400
Subtotal	59 (40,9%)	67%	
Linfadenectomia			
D1	15 (10,4%)	33,4%	0,003
D2	115 (79,9%)	64,4%	
D3	14 (9,7%)	40%	
Ressecção de órgãos adjacentes			
Sim	37 (25,7%)	38,5%	0,005
Não	107 (74,3%)	65,8%	
Transfusão sanguínea			
Sim	18 (12,5%)	50,4%	0,411
Não	126 (87,5%)	59,5%	
Complicações			
Sim	37 (25,7%)	57,5%	0,943
Não	107 (74,3%)	59%	

No que tange às variáveis anatomopatológicas, mais uma vez a razão linfonodal se constituiu em fator prognóstico de elevada significância estatística ($P < 0,001$). Os pacientes enquadrados no grupo de razão NR0 tiveram 91,5% de sobrevida livre de doença em 5 anos, os do grupo NR1 chegaram a 74,4%, os de NR2 a 42,6% e os de NR3 a 20,6%. Foram ainda fatores prognósticos a invasão linfática (0,022) e a perineural (0,005). A ocorrência da primeira se associou a uma sobrevida de 48,8%, contra 66,5% dos que não a apresentavam. De maneira semelhante, a presença de invasão perineural também esteve associada a pior resultado de intervalo livre de doença em 5 anos, o qual foi de 46,8%, em comparação aos 71,1% observado entre os pacientes que não a apresentavam.

A localização da lesão, seu tamanho e tipo histológico, o grau de diferenciação, o número de linfonodos dissecados e invasão sanguínea não foram fatores prognósticos. Novamente as lesões de cárdia e a linite tiveram pior evolução (50,9% e 33,3%, respectivamente), em relação às de corpo (60,1%) e de antro (60,4%), porém sem significância estatística. Os tumores do tipo histológico intestinal de Lauren também obtiveram sobrevida ligeiramente superior aos do tipo difuso (64,2% a 53,1%), porém o resultado não foi estatisticamente significativo. As lesões menores de 5cm estiveram associadas a uma sobrevida livre de doença de 62,1%, próxima das lesões maiores, de até 55,9%. Os indivíduos com neoplasias pouco diferenciadas tiveram sobrevida de 52% em 5 anos, em comparação com 63% daqueles com tumores moderadamente diferenciados e 100% no caso dos bem diferenciados. Tal resultado também não atingiu significância estatística. A presença de invasão vascular sanguínea levou a um resultado de 50% em 5 anos, próximo dos 59% obtidos pelos pacientes que não a apresentavam. Por fim, o número de

linfonodos dissecados, fator prognóstico importante de sobrevida global dos pacientes tratados por câncer gástrico, não se demonstrou importante na influência da sobrevida livre de doença. Os indivíduos em cuja cirurgia foram dissecados menos de 25 linfonodos atingiram uma sobrevida livre de doença de 53,7% em 5 anos, próxima dos que tiveram pelo menos 25 dissecados, que foi de 59,6%. (Tabela 17)

Tabela 17 – Influência de variáveis anatomopatológicas em intervalo livre de doença de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.

<i>Variável</i>	<i>No. (%) pacientes (n=144)</i>	<i>Sobrevida livre de doença em 5anos</i>	<i>P</i>
Localização			
Cárdia	15 (10,4%)	50,9%	0,686
Corpo	66 (45,9%)	60,1%	
Antro	60 (41,7%)	60,4%	
Linite	3 (2,1%)	33,3%	
Tipo histológico			
Intestinal	74 (51,4%)	64,2%	0,382
Difuso	70 (48,6%)	53,1%	
Tamanho			
Até 5cm	65 (45,1%)	62,1%	0,400
>5cm	79 (54,9%)	55,9%	
Linfonodos dissecados			
Até 25	39 (27,1%)	53,7%	0,458
25 ou mais	105 (76,9%)	59,6%	

Cont/ Tabela 17

<i>Variáveis anatomopatológicas</i>	<i>No. (%) pacientes (n=144)</i>	<i>Sobrevida livre de doença em 5 anos</i>	<i>P</i>
Grau de diferenciação			
Bem	14 (9,7%)	100%	0,183
Moderadamente	42 (29,2%)	63,7%	
Pouco	88 (61,1%)	52%	
Invasão Vascular			
Presente	11(7,7%)	50%	0,570
Ausente	133 (92,3%)	59,3%	
Invasão Vascular Linfática			
Presente	72 (50%)	48,8%	0,022
Ausente	72 (50%)	66,5%	
Invasão Perineural			
Presente	74 (52,1%)	46,8%	0,005
Ausente	70 (47,9%)	71,1%	
Razão linfonodal			
NR 0 (0%)	39 (27,1%)	91,5%	<0,001
NR 1 (1-9%)	35 (24,3%)	74,4%	
NR 2 (10-25%)	32 (22,2%)	42,6%	
NR3 (>25%)	38 (26,4%)	20,6%	

O estadiamento TNM e o agrupado por estádios clínicos de I a IV novamente foram fatores prognósticos ($P < 0,001$), desta vez na análise de sobrevida livre de doença. Os pacientes com lesões T1 tiveram 57,1% de sobrevida, os com tumores T2 89,7%, aqueles que eram T3 51,6%, enquanto que os T4 não atingiram 5 anos (0%). Em relação ao estágio N, a distribuição foi mais regular. Os indivíduos com neoplasias N0 obtiveram 91,5% de sobrevida livre de doença em 5 anos, seguidos por aqueles com tumores N1, que chegaram a 58%, os N2, com 40,9%, e os N3, com 8,3% em 5 anos. Ao se avaliar os resultados agrupando os pacientes por estadiamento clínico, observou-se que os indivíduos do estágio IB tiveram sobrevida livre de doença de 70%, os que se encontraram no estágio II de 90,1%, no estágio IIIA 52,7%, no IIIB 26,5% e no IV não-metastático 7%. (Tabela 18)

Tabela 18 – Influência do estadiamento clínico e patológico em intervalo livre de doença de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.

<i>Estadiamento</i>	<i>No. (%) pacientes (n=144)</i>	<i>Sobrevida livre de doença em 5 anos</i>	<i>P</i>
Estádio T			
T1	7 (4,9%)	57,1%	<0,001
T2	31 (21,5%)	89,7%	
T3	100 (69,4%)	51,6%	
T4	6 (4,2%)	0%	
Estádio N			
N0	39 (27,1%)	91,5%	<0,001
N1	59 (41%)	58%	
N2	32 (22,2%)	40,9%	
N3	14 (9,7%)	8,3%	
Estadiamento clínico			
IB	14 (9,7%)	70%	<0,001
II	45 (31,3%)	90,1%	
IIIA	44 (30,6%)	52,7%	
IIIB	22 (15,3%)	26,5%	
IV (M0)	19 (13,2%)	7%	

A realização de tratamento adjuvante também não exerceu influência estatisticamente significativa na sobrevida livre de doença em 5 anos, de maneira semelhante ao que foi observado para sobrevida global. O tratamento cirúrgico exclusivo, no grupo histórico controle, esteve associado a um intervalo livre de doença de 58,8% em 5 anos, bastante semelhante aos 60% observados no grupo do tratamento adjuvante. Também não se observou significância estatística ao se comparar apenas o grupo de pacientes tratados com a adjuvância com quimio e radioterapia (Figura 4). Estes indivíduos tiveram sobrevida de 73,5%. (Tabela 19)

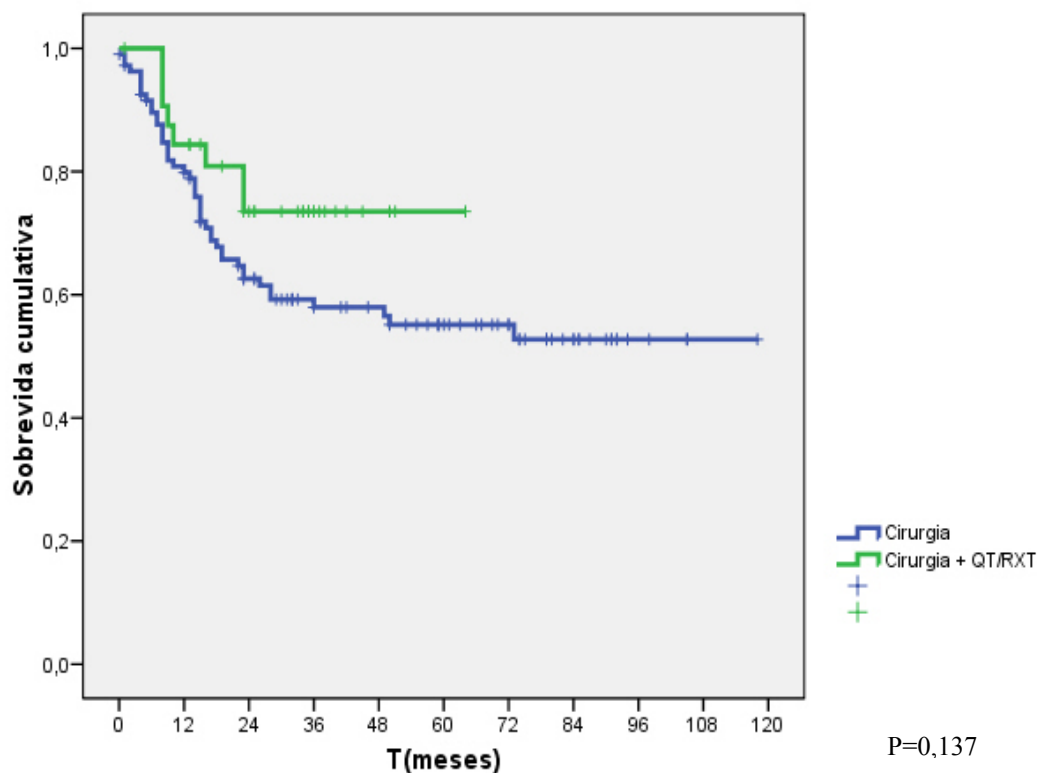


Figura 4 – Sobrevida livre de doença em pacientes tratados com cirurgia seguida ou não de tratamento adjuvante

Tabela 19 – Influência do tratamento adjuvante na sobrevida livre de doença de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico

<i>Tratamento</i>	<i>No. (%) pacientes</i> <i>(n=144)</i>	<i>Sobrevida livre de</i> <i>doença em 5 anos</i>	<i>P</i>
Qualquer adjuvância			
Cirurgia	92 (63,9%)	58,8%	0,957
Cirurgia + adjuvância	52 (36,1%)	60%	
QT + RXT adjuvantes (MacDonald)			
Cirurgia	92 (73%)	58,8%	0,137
Cirurgia + QT + RXT	34 (37%)	73,5%	

4.7.4 Sobrevida Livre de Doença – Análise Multivariada

Após a análise univariada, à semelhança do cálculo para sobrevida global, as variáveis que atingiram $P < 0,20$ foram encaminhadas para análise multivariada. Novamente foi utilizada a interação N e razão linfonodal.

Apenas a interação N e razão linfonodal foi fator prognóstico independente para sobrevida livre de doença em 5 anos. As interações N1-NR2 e N1-NR3 associaram-se a um risco de óbito (HR) de 7,3 e 7,4 respectivamente. Atingiram ainda significância estatística as interações N2-NR2, N2-NR3 e N3-NR3, com riscos respectivos de 4,6; 14,2 e 11,6.

A realização de ressecções de órgãos adjacentes esteve associada a um risco de 1,9 com os dados bastante próximos da significância, porém sem atingi-la. Igualmente importante é a constatação de que a adjuvância com quimio e radioterapia também não influenciou isoladamente a sobrevida livre de doença.

Tabela 20 – Análise multivariada de fatores prognósticos que influenciaram a sobrevida livre de doença de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer gástrico.

<i>Variável</i>	<i>HR</i>	<i>P</i>
Invasão perineural		
Ausente	1,0	0,082
Presente	0,6	
Ressecção de órgãos adjacentes		
Não	1,0	0,054
Sim	1,9	
Adjuvância com QT e RXT		
Não	1,8	0,152
Sim	1,0	
Interação N e Razão linfonodal		
N0-NR0	1,0	
N1-NR1	2,2	0,203
N1-NR2	7,3	0,001
N1-NR3	7,4	0,005
N2-NR1	4,8	0,162
N2-NR2	4,6	0,026
N2-NR3	14,2	<0,001
N3-NR3	11,6	<0,001

4.8 FATORES PROGNÓSTICOS APLICADOS AO GRUPO DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO MULTIMODAL

A associação de tratamento adjuvante com quimio e radioterapia no esquema proposto por MACDONALD et al. (2001) não exerceu influência estatisticamente significativa na sobrevida global e no intervalo livre de doença da população a que foi aplicado, em comparação ao grupo histórico tratado com cirurgia exclusiva. Diante desse achado, procurou-se estratificar estes grupos inicialmente pelo estágio patológico N e a seguir utilizaram-se cada fator prognóstico descrito para a população do estudo, na tentativa de se identificar um subgrupo que pudesse se beneficiar deste tratamento.

A sobrevida global dos pacientes tratados com cirurgia e adjuvância não foi estatisticamente superior à obtida com cirurgia exclusiva em todos os estágios N. No entanto, observou-se que nos pacientes N1, a utilização do tratamento quimio e radioterápico levou a uma sobrevida global de 81,3%, contra 46,2% no grupo cirúrgico. Este resultado, embora não significativo do ponto de vista estatístico ($P=0,089$), é o que mais se aproximou de um ganho real de sobrevida com a adjuvância. (Tabela 21) Observando-se a curva de sobrevida do grupo de pacientes N1, nota-se que começa a haver um ganho importante de sobrevida global após os 30 meses. (Figura 3)

Tabela 21 – Sobrevida global estratificada por Estádio N em pacientes tratados cirurgicamente por câncer gástrico com ou sem adjuvância com quimio e radioterapia

<i>Estádio N</i>	<i>Sobrevida global</i>		<i>P</i>
	<i>Cirurgia exclusiva (n=92)</i>	<i>Cirurgia + QT e RXT (n=34)</i>	
N0	67,3%	100%	0,380
N1	46,2%	81,3%	0,089
N2	30%	42,9%	0,841
N3	9,1%	0%	0,347

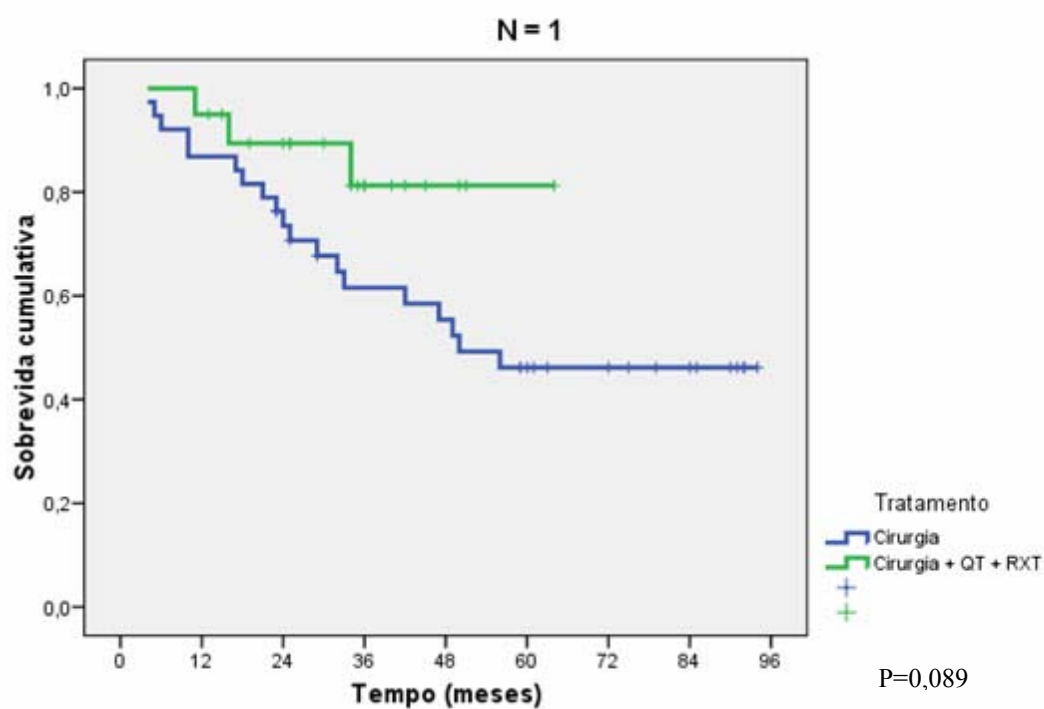


Figura 5 – Gráfico de sobrevida global estratificada para o estágio N de acordo com a realização de tratamento adjuvante.

O papel da adjuvância na sobrevida global foi então testado nos fatores prognósticos anteriormente identificados no estudo.

Foi interessante notar que nos pacientes com tumores no estágio N1, o ganho de sobrevida global é mais próximo da significância estatística naqueles com razão linfonodal NR2 e NR3 ($P=0,091$) em comparação com os que apresentaram razão NR1 ($P=0,380$). A sobrevida se contrasta bastante também em relação ao número de linfonodos dissecados, chegando a 75% com cirurgia e tratamento adjuvante em contraste com os 22,7% dos indivíduos com cirurgia exclusiva. Este dado não foi, entretanto significativo. Com relação à invasão perineural e à ressecção de órgãos adjacentes, não houve diferença importante na sobrevida global de pacientes tratados ou não no esquema multimodal.

Tabela 22 – Sobrevida global estratificada por fatores prognósticos identificados em análise multivariada de pacientes tratados cirurgicamente por câncer gástrico com ou sem tratamento adjuvante com quimio e radioterapia.

<i>Variável</i>	<i>Sobrevida global</i>		<i>P</i>
	<i>Cirurgia exclusiva</i>	<i>Cirurgia+QT+RXT</i>	
	<i>(n=92)</i>	<i>(n=34)</i>	
Número de linfonodos dissecados			
Até 25	22,7%	75%	0,226
25 ou mais	51,4%	66,6%	0,606
Invasão perineural			
Presente	32,5%	49,7%	0,674
Ausente	58%	93,3%	0,091
Ressecção de órgãos adjacentes			
Sim	31,3%	51,4%	0,439
Não	50,1%	73,5%	0,502
Interação N e razão linfonodal			
N1-NR1	67,3%	87,5%	0,380
N1-NR2 e NR3	50,2%	81,1%	0,093

Na avaliação da sobrevida livre de doença, a realização de tratamento adjuvante com quimio e radioterapia também não atingiu significância estatística para todos os estádios N. Entretanto, à semelhança da curva de sobrevida global, parece haver um ganho de sobrevida mais importante na população de pacientes N1 ($P=0,151$), em que os pacientes tratados com cirurgia exclusiva tiveram sobrevida de 50,7%, enquanto que aqueles que receberam adjuvância chegaram a um resultado de 79,7% (Tabela 23)

Tabela 23 – Sobrevida livre de doença estratificada por Estádio N em pacientes tratados cirurgicamente por câncer gástrico com ou sem adjuvância com quimio e radioterapia

<i>Estádio N</i>	<i>Sobrevida livre de doença</i>		<i>P</i>
	<i>Cirurgia exclusiva (n=92)</i>	<i>Cirurgia + QT e RXT (n=34)</i>	
N0	90,4%	100%	0,527
N1	50,7%	79,7%	0,155
N2	38,2%	53,3%	0,341
N3	9,1%	0%	0,799

Ao se estratificar os resultados utilizando-se as variáveis identificadas como fatores prognósticos de sobrevida livre de doença no estudo, também foi observado um ganho nos pacientes no estágio N1 com razão linfonodal NR2 e NR3, os quais tiveram sobrevida de 78,9% com adjuvância em comparação com 55,3% no grupo da cirurgia exclusiva. O mesmo resultado não foi observado nos indivíduos com NR1, em que a sobrevida foi semelhante com cirurgia com ou sem adjuvância (100 vs. 90,4%). Nenhum destes resultados foi estatisticamente significativo.

A presença de invasão perineural não alterou significativamente a curva de sobrevida com ou sem adjuvância. Já quando realizada a ressecção de órgãos adjacentes, não pareceu haver qualquer ganho de sobrevida com a adição da adjuvância, que chegou a apenas 42,9%, comparada com os 37,6% da cirurgia exclusiva. (Tabela 24)

Tabela 24 – Sobrevida livre de doença estratificada por fatores prognósticos identificados em análise multivariada de pacientes tratados cirurgicamente por câncer gástrico com ou sem tratamento adjuvante com quimio e radioterapia.

<i>Variável</i>	<i>Sobrevida livre de doença</i>		<i>P</i>
	<i>Cirurgia exclusiva</i>	<i>Cirurgia+QT+RXT</i>	
	<i>(n=92)</i>	<i>(n=34)</i>	
Invasão perineural			
Presente	43,2%	61,2%	0,266
Ausente	68%	86,2%	0,299
Ressecção de órgãos adjacentes			
Sim	37,6%	42,9%	0,934
Não	61,8%	82,3%	0,105
Interação N e razão linfonodal			
N1-NR1	90,4%	100%	0,527
N1-NR2 e NR3	55,3%	78,9%	0,223

5 DISCUSSÃO

5.1 COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES TRATADOS COM CIRURGIA EXCLUSIVA E OS QUE RECEBERAM ADJUVÂNCIA

O tratamento cirúrgico do câncer gástrico nos países ocidentais e os resultados obtidos levaram a pesquisas de esquemas de tratamento multimodal. Isso vem sendo executado mesmo em grandes centros de tratamento de câncer nos Estados Unidos (ALANI et al. 2006; FUJITANI et al. 2007; SCHWARTZ et al. 2009), onde a cirurgia realizada respeita os princípios oncológicos, especialmente no que tange à linfadenectomia, semelhante à dos centros orientais. Seguindo esta tendência, no Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital A. C. Camargo, que inclui a população do nosso estudo, também se iniciou protocolo de tratamento adjuvante com radio e quimioterapia, à semelhança do proposto no estudo INT0116 (MACDONALD et al. 2001).

Com a intenção de se determinar fatores prognósticos para os pacientes tratados por câncer gástrico, especialmente para aqueles com indicação de tratamento complementar, em que uma toxicidade significativa está associada, um dos primeiros objetivos foi estabelecer um grupo controle, formado por todos os indivíduos tratados com cirurgia exclusiva pelo mesmo grupo de cirurgiões. As características clínicas, cirúrgicas e de exames anatomopatológicos deste grupo, que foi denominado inicialmente grupo I, foram então comparadas às dos pacientes submetidos a tratamento adjuvante, que fizeram neste momento parte de um grupo II.

Sendo os grupos comparáveis, os resultados oncológicos obtidos poderiam ser indubitavelmente aplicados a todos os pacientes.

O que se observou foi que os grupos não foram totalmente comparáveis. Em relação às características clínicas e laboratoriais, os indivíduos submetidos à adjuvância tiveram média de idade mais baixa, em 10 anos. Esta diferença talvez possa ser explicada pelo protocolo de indicação de tratamento adjuvante, que inclui apenas pacientes menores que 70 anos. Essa limitação é adotada principalmente pela elevada toxicidade relacionada ao esquema de radio e quimioterapia.

Os grupos também não foram homogêneos em relação à cirurgia realizada. Os pacientes que foram submetidos a tratamento adjuvante, operados mais recentemente, foram tratados com gastrectomia total em mais de 70% dos casos, em comparação com os do grupo cirúrgico, em que em pouco mais de 50% dos indivíduos foi realizada a ressecção de todo o estômago. Uma possível causa para esta diferença foi o fato de as neoplasias gástricas de antro, em que a gastrectomia subtotal na maioria dos casos é suficiente, apresentaram uma sensível queda na sua incidência após o ano de 2002, quando se iniciou o protocolo de adjuvância. Até então, os tumores de antro perfaziam 50% das neoplasias, enquanto que após 2003 eles passaram a representar apenas 27% do total. Vale ressaltar que, no entanto, não houve diferença significativa no que tange à localização das lesões.

A mais importante diferença entre os grupos e que, de certo modo, representa uma variável significativa no momento de se interpretar os resultados, é em relação ao estágio N. No grupo cirúrgico, 37% dos pacientes se encontravam no estágio N0, enquanto que no segmento em que foi realizada adjuvância, esta porcentagem atingiu apenas 9%. Não acreditamos que a causa desta diferença esteja relacionada à

incidência de neoplasias mais avançada ou a uma disseminação linfonodal mais precoce. Esse achado foi provavelmente secundário a um viés de seleção dos indivíduos em que foi realizada quimio e radioterapia. Pacientes mais idosos ou que apresentaram complicação pós-operatória, a qual tenha acarretado um atraso importante para se iniciar a adjuvância, foram submetidos a tratamento cirúrgico exclusivo. Análise individualizada do banco de dados identificou pelo menos cinco casos de pacientes com tumores estadiados como T3N0 que tinham mais de 70 anos ou que apresentaram complicação significativa no pós-operatório.

Esses achados constituem uma limitação de um estudo retrospectivo. Diante disso, optamos por analisar os resultados de toda a população do estudo primeiramente e a seguir tentar identificar em grupos específicos de pacientes fatores prognósticos que indicassem qual linha terapêutica seria mais adequada para um segmento determinado de indivíduos.

5.2 RESULTADOS ONCOLÓGICOS

Inicialmente, procedemos à análise dos resultados oncológicos. Estudo prévio da casuística do Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital A. C. Camargo demonstrou sobrevida em 5 anos semelhante à observada em centros de referência nos Estados Unidos e Japão. (Tabela 25)

Tabela 25 - Sobrevida global após o tratamento cirúrgico para o câncer gástrico em diferentes instituições.

	<i>MARUYAMA et al. (1987)</i>	<i>WANEBO et al. (1993)*</i>	<i>BRENNAN et al. (1996)</i>	<i>COSTA et al. (2006)</i>
No. Pacientes	3.176	18.365	675	234
I	91	50	84	88
II	72	29	61	76
III	44	13	29	32
IV	9	3	25	5
Mortalidade	1	7	3	4,3

*casuística é multiinstitucional, não englobando serviços de referência em Oncologia.

A sobrevida global em 5 anos dos pacientes tratados por câncer gástrico na casuística do presente estudo chegou a 47,4% quando analisados todos os estadiamentos. A observação da Tabela 10, que identificou a sobrevida estratificada por estadiamento clínico, demonstrou um resultado de 81,3% em 5 anos para o estágio IB, 67,5% para o II, 44,6% para o IIIA, 27,3% para o IIIB e 5,9% para o IV não-metastático (M0). Esse achado aproxima os resultados dos obtidos em casuísticas orientais, conforme a Tabela 26.

Tabela 26 – Sobrevida global por estadiamento clínico em diversas instituições orientais e ocidentais.

	<i>Oriente</i>			<i>Ocidente</i>	
<i>Estádio</i>	<i>LEE et al. (2001)</i>	<i>HAYASHI et al. (2000)</i>	<i>YAMASHITA et al. (2009)</i>	<i>HUNDAHL et al. (2000)</i>	<i>RODER et al. (1998)</i>
	<i>n=4789</i>	<i>n=940</i>	<i>n=1010</i>	<i>n=32532</i>	<i>n=1017</i>
IB	85%	77%	98%	58%	72%
II	69%	51%	84%	34%	47%
IIIA	53%	30%	51%	20%	34%
IIIB	31%	14%	24%	8%	25%

Em relação à ocorrência de recidiva encontrada no estudo, a taxa de 36,8% é compatível com a literatura ocidental (BRENNAN 2005). A taxa de recorrência locorregional exclusiva, documentada por exame de imagem ou como achado intraoperatório, se mostrou inferior à de alguns estudos ocidentais (MARRELLI et al. 2005), enquanto que o padrão de recorrência sistêmica foi semelhante ao observado na literatura, em torno de 20%, podendo chegar a até 50% em algumas casuísticas (MACHARA et al. 2000).

5.3 FATORES PROGNÓSTICOS CLÍNICO-LABORATORIAIS

A dosagem sérica de albumina foi o único fator prognóstico clínico e laboratorial de sobrevida global na população estudada. Em nossa casuística, os pacientes com albumina inferior a 3,5g/dL tiveram sobrevida significativamente inferior àqueles em que ela se encontrava mais elevada. Um estudo mexicano com

1023 pacientes havia identificado o nível sérico de albumina como fator prognóstico isolado. Sua dosagem pré-operatória abaixo de 2,8 se constitui em fator de risco de óbito de 2,47 entre os pacientes submetidos a ressecção com intuito curativo (OÑATE-OCAÑA et al. 2007). A hipoalbuminemia já havia sido descrita como fator prognóstico especificamente em neoplasias da cárdia (LIEN et al. 2004). Em relação ao intervalo livre de doença, a dosagem de albumina não chegou a ser significativa.

Alguns estudos recentes tem destacado a importância da idade como variável que exerce influência na sobrevida, principalmente entre os pacientes mais jovens, abaixo de 40 anos (SMITH e STABILE 2009). Na população do nosso estudo, a exemplo de outras casuísticas (KOEI et al. 2000; KIM et al. 2005b), a idade não foi fator prognóstico, em qualquer corte testado na população durante a análise estatística.

5.4 FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO CIRÚRGICO ADOTADO

Os pacientes submetidos a linfadenectomias D2 ou D3 tiveram sobrevida global e intervalo livre de doença bastante superiores àqueles em que foi realizada a dissecação do tipo D1. As taxas de sobrevida global com a linfadenectomia D2, em torno de 50%, são próximas às observadas por WU et al. (2006), em seu estudo randomizado que comparou linfadenectomia D3/D2 com a D1, e um pouco inferiores ao do estudo japonês de SASAKO et al. (2008), em que estiveram próximas de 70%. O protocolo do tratamento cirúrgico para o câncer gástrico no serviço de Cirurgia Abdominal inclui obrigatoriamente a linfadenectomia D2. Apenas pacientes de alto

risco cirúrgico ou cujas cirurgias tiveram alguma intercorrência eram submetidos à linfadenectomia D1.

Outro fator que reforça a necessidade de se realizar uma linfadenectomia mais extensa é a aplicação do índice de Maruyama em casuísticas de grandes estudos randomizados. Na população do estudo INT0116 (MACDONALD et al. 2001), os indivíduos com índice inferior a 5, portanto com baixo risco de doença linfonodal residual, tiveram sobrevida estatisticamente superior ao outro grupo (HUNDAHL et al. 2002). De maneira semelhante, o estudo da população do estudo randomizado holandês de BONENKAMP et al. (1999), também demonstrou que o índice inferior a 5 foi fator independente de sobrevida, inclusive em análise multivariada. Diante desses achados, tem sido proposta na literatura a aplicação do princípio de que, para o tratamento radical do câncer gástrico, deve-se obter uma cirurgia com o mais baixo índice de Maruyama possível (DOUGLASS et al. 2007).

A ressecção de órgãos adjacentes foi também fator prognóstico de sobrevida global e livre de doença. Esse é um achado esperado, diante das evidências fornecidas pela literatura. Já está comprovado que a esplenectomia e a pancreatemia, se realizadas de rotina, principalmente como parte da linfadenectomia D2, estão associadas a um aumento da morbidade e mortalidade, sem exercer influência na sobrevida (VAN DE VELDE e SASAKO 1998). Apenas naquelas situações em que o paciente apresenta uma lesão T4 e doença linfonodal limitada ou ausente, uma ressecção mais extensa e completa passa a se justificar, pois ela estará associada a um ganho de sobrevida global no longo prazo (MARTIN et al. 2002).

A falta de influência na sobrevida de outros fatores relacionados à cirurgia, como complicações pós-operatórias, realização de transfusão e tipo de gastrectomia realizada, confirmam o fato de que um procedimento cirúrgico considerado historicamente complexo na literatura, como uma gastrectomia total com linfadenectomia D2 (MCCULLOCH et al. 2003), é factível e seguro em uma instituição de referência no tratamento oncológico.

A qualidade no tratamento cirúrgico é essencial no resultado final do tratamento do câncer gástrico. Resultados superiores observados na literatura oriental encontram-se bastante relacionados a um rígido controle cirúrgico, principalmente em relação à linfadenectomia realizada, e à seleção de instituições de referência para a realização dos estudos e definição de protocolos de tratamento, conforme descrito por SANO (2008).

5.5 FATORES PROGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS

A extensão da dissecação linfonodal representou um fator prognóstico de sobrevida global, mas não de intervalo livre de doença, em relação ao número de linfonodos dissecados. Os pacientes que tiveram mais de 25 linfonodos identificados em exame anatomopatológico tiveram sobrevida em 5 anos bastante superior em comparação com aqueles com menor número de linfonodos dissecados. Este achado é bastante compatível com o observado por SMITH et al. (2005). Neste estudo, com população de 3814 pacientes, foi observado que número de linfonodos dissecados foi fator prognóstico de sobrevida nos estádios N0 e N1 do TNM (SOBIN e WITTEKIND 2002). Isso associado a um ganho entre 5 e 10% de sobrevida em 5

anos a cada 10 linfonodos dissecados, achado presente inclusive quanto o número de corte para análise foi de 40 linfonodos. Para a população de pacientes nos estádios N2 e N3 do TNM (SOBIN e WITTEKIND 2002), o mesmo grupo de autores identificou resultado semelhante em outro estudo (SCHWARZ e SMITH 2007). Na última edição do TNM (SOBIN e WITTEKIND 2002), já havia sido recomendada a dissecação de pelo menos 15 linfonodos para o correto estadiamento do câncer gástrico. SIEWERT et al. (1998) recomendam dissecação mínima ainda mais ampla, de pelo menos 25 linfonodos. O número de linfonodos examinados foi inclusive fator prognóstico independente de sobrevida global, em análise multivariada. Em nossa casuística, o risco de óbito foi 3,4 vezes maior na população com menos de 25 linfonodos dissecados.

A presença de invasão vascular linfática e invasão perineural também foram fatores prognósticos tanto de sobrevida global quanto livre de doença. A identificação de invasão linfática esteve relacionada à ocorrência de recidiva em pacientes sem comprometimento linfonodal operados por câncer gástrico no estudo de HYUNG et al. (2002). Em outro estudo retrospectivo, sua presença foi um fator independente de pior prognóstico (VON RAHDEN et al. 2005). Também a invasão perineural já foi identificada como fator de piora de sobrevida em pacientes submetidos a ressecção radical pelo adenocarcinoma de estômago (TANAKA et al. 1997; DURAKER et al. 2003). Em um estudo com 734 pacientes, SCARTOZZI et al. (2006) relataram que a associação de invasão linfática e perineural foi fator independente de sobrevida global e livre de doença na população do estudo e também especificamente no subgrupo de indivíduos no Estádio Clínico I.

É extremamente bem documentado na literatura o papel prognóstico exercido pelo sistema de estadiamento TNM e respectivos estadiamentos clínicos (SIEWERT et al. 1998; HOHENBERGER e GRETSCHHEL 2003; DICKEN et al. 2005). Outro fator que emergiu de nossa casuística com peso estatístico semelhante foi a razão linfonodal, que representa a razão entre o número de linfonodos dissecados e o de positivos. Seu papel como fator prognóstico de sobrevida em pacientes com câncer gástrico já foi demonstrado em diversas séries da literatura (BANDO et al. 2002; INOUE et al. 2002; NITTI et al. 2003). Em um grande estudo multiinstitucional de 1853 pacientes, MARCHET et al. (2007) identificaram que em pacientes com mais de 15 linfonodos dissecados, a aplicação da razão linfonodal identifica subgrupos nos estadiamentos N1 e N2 do TNM, os quais tem sobrevida diferente, num dado estatisticamente significativo. No mesmo estudo, o autor relata que esta razão é aplicável também em indivíduos submetidos à linfadenectomia D1. A interação da razão linfonodal com o estágio N parece identificar subgrupos dentro de um mesmo estadiamento, com sobrevidas diferentes, o que justificaria a associação dessas variáveis no estudo de casuísticas de câncer gástrico. KIM e YANG (2009) propõem ajustes no estágio N com os dados obtidos do cálculo da razão linfonodal.

Após análise multivariada, a interação entre o estágio N e a razão linfonodal permaneceu como fator prognóstico independente tanto para sobrevida global quanto livre de doença. Por exemplo, em análise de sobrevida global, os pacientes que foram englobados no estágio N1 e apresentavam razão linfonodal alta, acima de 10% (NR2) tiveram risco de óbito aumentado 2,5 vezes. Em comparação, a interação N1-NR1, em que os indivíduos tinham entre 1 e 9% de linfonodos comprometidos entre os dissecados, foi fator protetor, com diminuição de 20% no risco de óbito. Algo

semelhante foi observado em estádios mais avançados. Um paciente no estágio N2 com razão maior que 25% (NR3) teve risco de óbito três vezes maior do que no grupo NR1. Os resultados para sobrevida livre de doença também foram significativos. Esses achados confirmam a importância do controle cirúrgico na evolução do câncer gástrico, já demonstrado por SANO (2008). A padronização do tratamento da neoplasia e principalmente a investigação de esquemas terapêuticos multimodais deveria idealmente ser aplicada apenas em populações de indivíduos submetidos a tratamento cirúrgico radical.

5.6 FATORES PROGNÓSTICOS E ADJUVÂNCIA

A aplicação desses achados dividindo-se os pacientes entre os que fizeram adjuvância e os tratados com cirurgia exclusiva, reforça o que foi discutido anteriormente acerca da qualidade do tratamento cirúrgico. Pareceu haver um resultado superior da adjuvância com quimio e radioterapia entre os pacientes no estágio N1. O resultado não foi estatisticamente significativo, mas, após 30 meses, as curvas de sobrevida pareceram se distanciar, com o grupo tratado com esquema multimodal apresentando um resultado superior, o qual poderia inclusive ser confirmado numa população maior.

No entanto, a divisão desses pacientes utilizando-se a interação entre o estágio N e a razão linfonodal mostra que nem todos esses pacientes se beneficiariam deste tratamento. O ganho de sobrevida é mínimo entre os indivíduos do estágio N1 e razão menor que 10% (NR1), enquanto chega próximo da significância naqueles em que o quociente foi superior a este número. (NR2 e NR3). O esquema de quimio e

radioterapia pareceu ser benéfico, então, para o grupo de pacientes em que a peça cirúrgica não continha um número tão grande de linfonodos.

Este achado é semelhante ao identificado no próprio estudo de MACDONALD et al. (2001) e revalidado por HUNDAHL et al. (2002). Os pacientes submetidos à linfadenectomia D2 não tiveram ganho de sobrevida com o protocolo de quimio e radioterapia adjuvantes. Entretanto, aqueles com dissecação menos radical foram beneficiados com o tratamento. Em nossa casuística, a interação razão linfonodal e estágio N possibilitou a identificação de um grupo de pacientes que talvez possa se beneficiar de adjuvância, aqueles com estágio N cujo anatomopatológico demonstrou uma razão elevada. A análise de sobrevida desta população específica sugere que a adjuvância levou a um melhor resultado, embora o dado não atinja a significância estatística.

Os diferentes resultados descritos na literatura com os esquemas multimodais em grupos de pacientes com cirurgia mais radical e linfadenectomia mais extensa em comparação com aqueles em que o tratamento cirúrgico foi aparentemente menos completo levantam uma outra questão. Tanto no estudo de MACDONALD et al. (2001) quanto no de CUNNINGHAM et al. (2006), a sobrevida dos pacientes nos braços cirúrgicos dos estudos foi bastante inferior à observada no oriente (NOGUCHI et al. 2000) e também nos centros de referência no ocidente (COSTA et al. 2006; BRENNAN 2007). Aparentemente estes esquemas parecem trazer benefício a pacientes com controle cirúrgico inferior. Os estudos mais recentes com fluoropirimidinas por via oral, (SAKURAMOTO et al. 2007; NAKAJIMA et al. 2007) também sugerem ganho de sobrevida com esquemas adjuvantes de

quimioterapia, porém utilizando como comparação grupos de pacientes cirúrgicos com resultados oncológicos bastante superiores.

A identificação de fatores prognósticos faz parte de um dos principais objetivos da prática oncológica atual: a individualização do tratamento. Alguns pacientes podem ser beneficiados com esquemas de tratamento multimodal, enquanto outros serão poupados da toxicidade a eles relacionada. Em nossa casuística, os fatores identificados estão de acordo com a literatura. A interação entre razão linfonodal e estágio N exerce destaque entre os achados e parece ser o elemento mais próximo de possibilitar uma individualização maior dos esquemas terapêuticos.

6 CONCLUSÕES

- Albumina sérica menor que 3,5mg/dL, linfadenectomia D1, realização de ressecções adjacentes, a presença de invasão perineural e de invasão linfática, e a razão linfonodal a partir de 10% foram fatores de pior prognóstico de sobrevida global e livre de doença, em análise univariada;
- A presença no exame anatomopatológico de pelo menos 25 linfonodos dissecados foi fator independente de melhor prognóstico em sobrevida global;
- A interação entre o estágio N e a razão linfonodal foi fator prognóstico independente de sobrevida global e livre de doença e ajudou a caracterizar grupos de pacientes com diferente prognóstico dentro de um mesmo estadiamento do TNM;
- A adjuvância com quimioterapia e radioterapia não foi fator prognóstico de sobrevida global ou livre de doença;
- Os pacientes do estágio N1 com razão linfonodal acima de 10% parecem representar o grupo com maior probabilidade de se beneficiar do tratamento adjuvante com quimio e radioterapia.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. **J Clin Oncol** 2006; 24:3953-8.

[ACS] American Cancer Society. **Global cancer facts and figures 2007**. Available form: <URL:<http://www.cancer.org>> [2009 jul 12].

Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, et al. Outcome or ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. **Ann Surg Oncol** 2002; 9:775-84.

Bollschweiller E, Boettcher K, Hoelscher AH, et al. Preoperative assessment of lymph node metastasis in patients with gastric cancer: evaluation of the Maruyama computer program. **Br J Surg** 1992; 79:156-60.

Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. **N Engl J Med** 1999; 340:908-14.

Brennan MF, Karpeh MS Jr. Surgery for gastric cancer: the American view. **Semin Oncol** 1996; 23:352-9.

Brennan MF. Current status of surgery for gastric cancer: a review. **Gastric Cancer** 2005; 8:64-70.

Brennan MF. Gastric adenocarcinoma. In: Zinner MJ, Ashley SW, editors. **Maingot's abdominal operations**. 11st ed. New York: McGraw-Hill; 2007 p.417-37.

Costa ML, de Cássia Braga Ribeiro K, Machado MA, Costa AC, Montagnini AL. Prognostic score in gastric cancer: the importance of a conjoint analysis of clinical, pathologic and therapeutic factors. **Ann Surg Oncol** 2006; 13:843-85.

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. **N Engl J Med** 2006; 355:11-20.

Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC Randomized Surgical Trial, Surgical Cooperative Group. **Br J Cancer** 1999; 79:1522-30.

Degiuli M, Sasaku M, Calgaro M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer; interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. **Eur J Surg Oncol** 2004; 30:303-8.

Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. **Ann Surg** 2005; 241:27-39.

Douglass HO, Hundahl SA, MacDonald JS, Khattry VP. Gastric cancer: D2 dissection or low Maruyama index based-surgery – a debate. **Surg Oncol Clin N Am** 2007; 16:133-55.

Duraker N, Sisman S, Can G. The significance of perineural invasion as a prognostic factor in patients with gastric carcinoma. **Surg Today** 2003; 33:95-100.

Fujitani K, Ajani JA, Crane CH, et al. Impact of induction chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy on operative morbidity and mortality in patients with locoregional adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. **Ann Surg Oncol** 2007; 14:2010-7.

Hartgrink HH, Van De Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. **J Clin Oncol** 2004; 22:2069-77.

Hayashi H, Ochiaia T, Suzuki T, et al. Superiority of a new UICC/AJCC staging system for gastric cancer. **Surgery** 2000; 127:129-35.

Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: fifth edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the “different disease” hypothesis. **Cancer** 2000; 88:921-32.

Hundahl SA, MacDonald SA, Benedeti J, Fitzsimmons T, Southwest Oncology Group and the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. **Ann Surg Oncol** 2002; 9:278-86.

Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. **Lancet** 2003; 362:305-15.

Hyung WJ, Lee JH, Choi SH, Min JS, Noh SH. Prognostic impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in patients with node-negative advanced gastric cancer. **Ann Surg Oncol** 2002; 9:562-7.

Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. **Ann Surg Oncol** 2002; 9:27-34.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics 2009. **CA Cancer J Clin** 2009; 59:225-49.

Kesley R, Mello ELR, Bromberg SH, Oliveira IM, Correa JHS. O cirurgião como um fator prognóstico no câncer gástrico. In: Linhares E, Lourenço L, Sano T, editores. **Atualização em câncer gástrico**. São Paulo: Tecmedd; 2005. p.27-46.

Kim CY, Yang DH. Adjustment of N stages of gastric cancer by the ratio between the metastatic and examined lymph nodes. **Ann Surg Oncol** 2009; 16:1868-74.

Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. **Int J Oncol Biol Phys** 2005a; 70:1279-85.

Kim DY, Joo JK, Ryu SY, et al. Clinicopathologic characteristics of gastric carcinoma in elderly patients: a comparison with young patients. **World J Gastroenterol** 2005b; 11:22-6.

Kinoshita T, Sasako N, Sano T, et al. Phase II trial for S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrous gastric cancer (JCOG 0002). **Gastric Cancer** 2009; 12:37-42.

Koea JB, Karpeh MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. **Ann Surg Oncol** 2000; 7:346-51.

Lee HK, Yang HK, Lee WH, Choe KJ, Kim JP. Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer. **Br J Surg** 2001; 88:1408-12.

Lien YC, Hsieh CC, Wu YC, et al. Preoperative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia. **J Gastrointest Surg** 2004; 8:1041-8.

Lordick F, Siewert JR. Recent advances in multimodal treatment for gastric cancer: a review. **Gastric Cancer** 2005; 8:78-85.

MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. **N Engl J Med** 2001; 345:725-30.

Machara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y, Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. **Br J Surg** 2000; 87:353-58.

Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N-ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy. **Ann Surg** 2007; 245:543-52.

Marrelli D, De Stefano A, Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Roviello F. Prediction of recurrence after radical surgery for gastric cancer: a scoring system obtained from a prospective multicenter study. **Ann Surg** 2005; 214:247-55.

Martin RCG, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival vs. increased morbidity. **Ann Surg** 2002; 236:159-65.

Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. **World J Surg** 1987; 11:418-25.

McCulloch P, Ward J, Tekkis PP. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. **BMJ** 2003; 327:1192-7.

McCulloch P, Nita M, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph node dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. **Cochrane Database Sys Rev** 2004; 4:CD001964.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas 2008: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2007.

Nakajima T. Gastric Cancer Treatment Guidelines in Japan. **Gastric Cancer** 2002; 5:1-5.

Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, et al. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. **Br J Surg** 2007; 94: 1468-76.

Nio Y, Tsubono M, Kawabata K, et al. Comparison of survival curves of gastric cancer patients after surgery according to the UICC stage classification and the general rules for gastric cancer study by the Japanese Research Society for Gastric Cancer. **Ann Surg** 1993; 218:41-53.

Nitti D, Marchet A, Olivieri M, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. **Ann Surg Oncol** 2003; 10: 1077-85.

Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Motohashi H, Karpeh MS, Brennan MF. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? A comparison of patients survival between institutions. **Cancer** 2000; 89:2237-46.

Ohtsu A, Yoshida S, Saijo N. Disparities in gastric cancer chemotherapy between the East and West. **J Clin Oncol** 2006; 24:2188-96.

Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincón D, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma. **Ann Surg Oncol** 2007; 14:381-9.

Parkin DM. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin** 2005; 55:74-108.

Roder JD, Bottcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. **Cancer** 1998; 82:621-31.

Roukos DH, Kappas AM. Perspectives in the treatment of gastric cancer. **Nat Clin Pract Oncol** 2005; 2:98–107.

Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral Fluoropyrimidine. **N Engl J Med** 2007; 357:1810-20.

Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy – Japan Clinical Oncology Group study 9501. **J Clin Oncol** 2004; 22:2767-73.

Sano T. Adjuvant and neoadjuvant therapy of gastric cancer: a comparison of three pivotal studies. **Curr Oncol Rep** 2008; 10:191-8.

Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. **N Engl J Med** 2008; 359:453-62.

Scartozzi M, Galizia E, Verdecchia L, et al. Lymphatic, blood vessel and perineural invasion identifies early-stage high-risk radically resected gastric cancer patients. **Br J Cancer** 2006; 95: 445-449.

Schwartz GK, Winter K, Minsky BD, et al. Randomized phase II trial evaluating two paclitaxel and cisplatin-containing chemoradiation regimens as adjuvant therapy in resected gastric cancer (RTOG 0114). **J Clin Oncol** 2009; 27:1956-62.

Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. **Ann Surg Oncol** 2007; 14:317-28.

Siewert RS, Bottcher K, Stein HJ, et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. **Ann Surg** 1998; 228:449-61.

Smith BR, Stabile BE. Extreme aggressiveness and lethality of gastric adenocarcinoma in the very young. **Arch Surg** 2009; 144:506-10.

Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. **J Clin Oncol** 2005; 23:7114-24.

Sobin LH, Wittekind CH. **TNM classificação de tumores malignos**. Trad. A. L. A. Eisenberg. 6th ed. Rio de Janeiro: INCA; 2002. Tumores do aparelho digestivo; p.61-102.

Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. **Br J Surg** 2009; 96:26-33.

Tanaka A, Yoshikawa H, Okono K, et al. The importance of neural invasion (NI) as a prognostic factor in diffuse invasive gastric cancer. **Surg Today** 1997; 27:692-5.

Tsang WK, Leung SF, Chiu SKW, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer: experience in the Chinese population. **Clin Oncol** 2007; 19: 333-340.

Tsujinaka T, Fujitani K, Hirao M, Kurokawa Y. Current status of chemoradiotherapy for gastric cancer in Japan. **Int J Clin Oncol** 2009; 13: 117-120.

Van de Velde CJ, Sasako M. Surgical treatment of gastric cancer: anatomical borders and dissection of lymph nodes. **Ann Chir Gynaecol** 1998; 87:89-98.

von Rahden BH, Stein HJ, Feith M, Becker K, Siewert JR. Lymphatic vessel invasion as a prognostic factor in patients with primary resected adenocarcinomas of the esophagogastric junction. **J Clin Oncol** 2005; 23:874-879.

Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. **Ann Surg** 1993; 218:579-582.

Wu AW, Xu GW, Wang HY, Ji JF, Tang JL. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer. **Cochrane Database Syst Rev** 2007; (2):CD005047.

Wu CW, Hs lung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. **Lancet Oncol** 2006; 7:309-15.

Yan TD, Black D, Sugarbaker P, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. **Ann Surg Oncol** 2007; 14:2702-13.

Yu W. A review of adjuvant therapy for resected primary gastric cancer with an update on Taegu's phase III trial with intraperitoneal chemotherapy. **Eur J Surg Oncol** 2006; 32:655-60.