

**PADRÃO DE RESPOSTA PATOLÓGICA À
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM CÂNCER
GÁSTRICO: RELAÇÃO COM FATORES
PROGNÓSTICOS E SOBREVIVÊNCIA**

FELIPE JOSÉ FERNÁNDEZ COIMBRA

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção de título de Doutor em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Maria Dirlei Ferreira de Sousa Begnami

Co-orientador: Dr. Wilson Luiz da Costa Junior

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

C679 Coimbra, Felipe José Fernández
Padrão de resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante em câncer gástrico: relação com fatores prognósticos e sobrevida. Felipe José Fernández
Coimbra – São Paulo, 2020.
33p.
Tese (Doutorado)-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em parceria com o Hospital de Câncer de Pernambuco – Área de concentração: Oncologia.
Orientadora: Maria Dirlei Ferreira de Sousa Begnami

Descritores: 1. Neoplasias Gástricas/terapia/Stomach Neoplasms/therapy. 2. Quimioterapia Adjuvante/efeitos adversos/Chemotherapy, Adjuvant/adverse effects 3. Sobrevida/Survival Analysis. 4. Fator Prognóstico/Prognostic Factors.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

DEDICATÓRIA

AOS MEUS PAIS que deles tudo aprendi e por terem me mostrado o caminho do estudo, esforço e dedicação, o amor e carinho pelos filhos e pela família. Sempre foram muito além do essencial e são meus espelhos para toda a vida.

AOS MEUS IRMÃOS: ALEXANDRE, CAROLINA E GABRIELA, E SOBRINHOS, que sempre foram modelos de inspiração e ponto de apoio.

A TAÍSA, MINHA ESPOSA, companheira, amiga, mãe carinhosa, pelo amor, ternura, incentivo e suporte infindável tanto no tempo dedicado ao trabalho assistencial como nas demais atividades profissionais.

AOS MEUS FILHOS DIEGO E ISABELA, por me mostrarem o caminho de um amor único e infinito, paz e motivação em ser sempre o exemplo do que eles possam ser um dia, mas principalmente por fazerem tudo valer a pena.

AGRADECIMENTOS

A INSTITUIÇÃO A.C.CAMARGO CANCER CENTER pela oportunidade de desenvolver e crescer como pessoa e profissional, oferecendo as melhores condições humanas e de estrutura para cuidar daqueles que a nós buscam ajuda e alívio.

AO DEPARTAMENTO DE PÓS GRADUAÇÃO DO A.C.CAMARGO CANCER CENTER, pela seriedade, estímulo e pela oportunidade em participar de um curso que sabe aliar a pesquisa básica com a aplicada.

À TODOS OS MÉDICOS E FUNCIONÁRIOS DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA ABDOMINAL DO A.C.CAMARGO CANCER CENTER, pela amizade e apoio, não só na elaboração desse trabalho, como no aprendizado e convivência diária no departamento.

AOS MEUS COLEGAS E AMIGOS DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA ABDOMINAL: André Godoy, Alessandro Diniz, Wilson Costa Junior, Héber Ribeiro, Igor Farias, Silvio Torres, pelo companheirismo, colaboração e pelo esforço diário em sermos profissionais e pessoas cada vez melhores em humanidade, assistência, ensino e pesquisa.

AOS MEMBROS DO CENTRO DE REFERÊNCIA DE TUMORES DO APARELHO DIGESTIVO ALTO, pelo trabalho árduo na sua implantação e abertura de novas portas para o desenvolvimento da oncologia digestiva.

AO TIME DE PESQUISA DO CENTRO INTERNACIONAL DE PESQUISA DO A.C.CAMARGO CANCER CENTER pela colaboração e aprendizado constantes.

A MINHA ORIENTADORA MARIA DIRLEI pela disponibilidade e paciência neste período do desenvolvimento da tese e por todos os anos de trabalho como profissional e colega exemplar.

AO DR. WILSON LUÍS DA COSTA JUNIOR por ser ao mesmo tempo meu co-orientador e um grande colaborador nesta linha de pesquisa em câncer gástrico, desenvolvida pelo nosso grupo há tantos anos.

À SRA. SUELY FRANCISCO, pela ajuda na revisão e organização das referências bibliográficas desta tese.

AO DR RUBENS CHOJNIAK E A SRA LUCIANA PITOMBEIRA pela dedicação e seriedade na organização do curso de pós-graduação.

E, finalmente, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, participaram da elaboração deste estudo, gostaria de expressar o meu mais profundo agradecimento.

RESUMO

Coimbra FJF. **Padrão de resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante em câncer gástrico: relação com fatores prognósticos e sobrevida.** [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2020.

Introdução: A quimioterapia perioperatória e cirurgia são o padrão de tratamento para pacientes com câncer gastroesofágico avançado, entretanto, seu impacto entre aqueles tratados com cirurgia radical carece de avaliação mais detalhada. Apresentamos os resultados desta abordagem de tratamento multimodal em uma coorte de pacientes com câncer gástrico tratados com linfadenectomia D2. **Objetivo:** identificar fatores prognósticos associados à melhora da sobrevida e resposta patológica associados ao tratamento neoadjuvante. **Pacientes e métodos.** Este estudo de coorte retrospectivo envolveu pacientes tratados com quimioterapia perioperatória e ressecção em um único centro oncológico no Brasil entre 2006 e 2016. Indivíduos com tumores do coto gástrico, tumores de esôfago ou tratados com quimioterapia intra-peritoneal foram excluídos. A análise de sobrevivência com intenção de tratar foi realizada para todos os indivíduos que iniciaram a quimioterapia neoadjuvante, e os fatores prognósticos foram determinados entre aqueles que tiveram ressecção R0. **Resultados.** Este estudo incluiu 239 pacientes, dos quais 198 tiveram ressecção R0. A média de idade foi de 59,9 anos e a maioria apresentava doença em estágio clínico IIB ou III (88%). Entre os 239 pacientes que iniciaram quimioterapia neoadjuvante, 207 (86,6%) completaram todos os ciclos de tratamento neoadjuvante, e a ressecção cirúrgica foi realizada em 225 indivíduos (94,1%). As taxas gerais de morbidade e mortalidade em 60 dias foram de 35,6% e 4,4%, respectivamente. Para toda a coorte, a sobrevida mediana foi de 78 meses e a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 55,3%. Os fatores associados à pior sobrevida foram estágio ypT3–4, ypN, estágio, ressecção estendida e sem quimioterapia adjuvante. **Conclusões.** A quimioterapia perioperatória resultou em resultados muito bons para pacientes tratados com cirurgia radical, e o *downstaging* após a quimioterapia mostrou ser um determinante principal do prognóstico.

Descritores: Neoplasias Gástricas/terapia. Quimioterapia Adjuvante/efeitos adversos. Sobrevida. Fator Prognóstico

ABSTRACT

Coimbra FJF. [Pathologic response profile to neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer: relationship with prognostic factors and survival]. [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2020.

Background. Perioperative chemotherapy and surgery are the standard of care in advanced gastroesophageal cancer patients, but its impact among those treated with radical surgery still needs further assessment. We present the results of this multimodality treatment approach in a gastric cancer patients cohort treated with D2 lymphadenectomy. We aimed to identify prognostic factors associated with improved survival. **Patients and Methods.** This retrospective cohort study enrolled patients treated with perioperative chemotherapy and resection in a single cancer center in Brazil between 2006 and 2016. Subjects presenting tumors of the gastric stump, esophageal tumors, or treated with intraperitoneal chemotherapy were excluded. Intention-to-treat survival analysis was performed for all subjects who started neoadjuvant chemotherapy, and prognostic factors were determined among those who had R0 resection. **Results.** This study included 239 patients, of whom 198 had R0 resection. The mean age was 59.9 years, and most had clinical stage IIB or III disease (88%). Among the 239 patients who started neoadjuvant chemotherapy, 207 (86.6%) completed all neoadjuvant treatment cycles, and surgical resection was performed in 225 subjects (94.1%). Overall 60-day morbidity and mortality rates were 35.6% and 4.4%, respectively. For the entire cohort, median survival was 78 months and the 5-year survival rate was 55.3%. Factors associated with worse survival were ypT3–4 stage, ypN stage, extended resection, and no adjuvant chemotherapy. **Conclusions.** Perioperative chemotherapy resulted in very good outcomes for patients treated with radical surgery, and downstaging after chemotherapy was shown to be a major determinant of prognosis.

Key-words: Stomach Neoplasms/therapy. Chemotherapy, Adjuvant/adverse effects. Survival Analysis. Prognostic Factors.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA	classificação de risco da Associação Americana de Anestesiologia
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTx	chemotherapy
D1	nível 1 da extensão da linfadenectomia segundo a Japanese Gastric Cancer Guidelines
D2	nível 2 da extensão da linfadenectomia segundo a da Japanese Gastric Cancer Guidelines
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EUS	endoscopic ultrasound
HR	Hazard ratio
IMC	Índice de Massa Corpórea
IPC	Intra peritoneal chemotherapy
IQR	interquartile range
MD-CT	Multi detector Computer tomography
Mets	metastases
MRI	Magnetic resonance Imaging
pCR	pathologic complete response
R0	ressecção com margens livres
R1	ressecção com margens microscópicas comprometidas
R2	ressecção com doença residual macroscópica
Sd	standard deviation
S-MDCT	Stomach dedicated protocol
TNM	Tumor Node Metastasis

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Tratamento Cirúrgico do Câncer Gástrico.....	1
1.2	Tratamento Multimodal do Câncer Gástrico.....	3
1.3	Resposta Patológica Pós-Quimioterapia e Prognóstico.....	7
1.4	Justificativa.....	9
2	OBJETIVOS	10
3	PACIENTES E MÉTODOS	11
3.1	Tipo de Estudo.....	11
3.2	Pacientes.....	11
3.3	Variáveis.....	12
3.4	Avaliação da Resposta Patológica.....	13
3.5	Análise Estatística.....	13
3.6	Consentimento Pós-Informado.....	14
4	ARTIGOS PUBLICADOS REFERENTES À TESE.....	15
5	CONCLUSÕES.....	26
6	REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma gástrico representa atualmente a quinta neoplasia mais incidente no mundo, atrás das lesões de mama, próstata, pulmão e cólon, e a terceira causa de óbito por câncer, abaixo dos tumores de pulmão e do hepatocarcinoma. Segundo o último “report” da *International Agency for Research on Cancer-IARC* de 2018 ocorrem anualmente cerca de 950 mil casos novos e 783 mil óbitos pela neoplasia. Entretanto, há uma heterogeneidade importante no mapa de incidência, sendo a maior em países em desenvolvimento, com pelo menos metade nos países da Ásia Oriental, notadamente Japão, China e Coreia, e cerca de dois terços dos casos novos diagnosticados em pacientes do sexo feminino (Bray et al. 2018; Wild et al. 2018).

No Brasil, estimativa do Ministério da Saúde / Instituto Nacional de Câncer-INCA para o biênio 2020-22 é de pouco mais de 21000 casos novos anuais, que correspondem a um risco estimado de 12,81 a cada 100 mil homens e 7,34 para cada 100 mil mulheres, sendo a quinta neoplasia mais incidente, constituindo a quarta entre os homens e a sexta entre as mulheres (Ministério da Saúde 2020). Disparidades na incidência e notificação são ainda fatores críticos na análise epidemiológica nacional, onde se observa incidência crescente em mulheres nascidas após 1960, em especial nas regiões amazônica e nordestina, assim como maior mortalidade em cidades do nordeste (Curado et al. 2019).

Ao longo das últimas décadas as taxas de incidência e de mortalidade vem diminuindo na maioria das regiões, tanto em países de maior incidência quanto naqueles em que a neoplasia é menos frequente (Ferlay et al. 2012, 2015). Acredita-se que tal fato possa ser explicado pelo melhor controle dos principais fatores de risco, como por exemplo: estratégias de erradicação do *H. pylori*, melhora na conservação dos alimentos, quando se passou a utilizar a refrigeração em detrimento do sal, e o avanço das condições socioeconômicas da população (Kelley e Duggan 2003).

1.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER GÁSTRICO

Em nosso serviço, a exemplo de diversos centros de referência ocidentais, seguem-se os princípios do tratamento cirúrgico do adenocarcinoma gástrico recomendados pela *Japanese Gastric Cancer Association-JGCA* (2011), ratificados em nossos manuais institucionais (Costa

et al. 2013; Coimbra et al. 2013) e em consenso elaborado e discutido pela Associação Brasileira de Câncer Gástrico-ABCG (Barchi et al. 2020).

As lesões que infiltram mucosa ou submucosa e que não apresentam metástases linfonodais são tratadas por ressecção endoscópica ou por uma das gastrectomias modificadas, sem linfadenectomia. Os candidatos a mucosectomia por endoscopia digestiva apresentam lesões restritas à mucosa, menores que 2,0cm e sem ulceração. Admite-se, ainda, a indicação estendida para ressecção endoscópica, neste caso obrigatoriamente por dissecação submucosa (ESD), em lesões bem diferenciadas que acometem a mucosa e que tem mais de 2,0cm com ulceração, ou ainda nos casos em que não há ulceração em lesões bem diferenciadas de até 3,0cm. Rotineiramente, a indicação estendida fica restrita a serviços com grande experiência na realização de ESD ou em pacientes com prejuízo de suas condições clínicas que impeçam o tratamento cirúrgico. Aqueles cuja lesão está restrita à mucosa e não tem indicação de ressecção endoscópica ou com tumor invadindo superficialmente a submucosa, bem diferenciado, de até 1,5cm, são submetidos a uma gastrectomia. Esta será subtotal, caso se obtenha margem proximal de pelo menos 2,0cm, ou total nas lesões mais proximais que não permitam esta margem. A linfadenectomia para estes pacientes será D1, incluindo aí os linfonodos perigástricos e os da artéria gástrica esquerda, ligada em sua origem. As demais lesões que infiltram submucosa, moderadamente ou pouco diferenciadas, ou maiores que 1,5cm, são tratadas com dissecação linfonodal D1+, que inclui todos os linfonodos da dissecação D1 mais os da artéria hepática comum e do tronco celíaco, nas gastrectomias subtotais. Nas gastrectomias totais, acrescentam-se ainda os do território proximal da artéria esplênica.

O adenocarcinoma gástrico que infiltra a camada muscular própria ou que tem doença linfonodal identificada nos exames de estadiamento é obrigatoriamente tratado com gastrectomia e linfadenectomia D2. A margem proximal a ser obtida pode ser de 3,0cm nas lesões que acometem a camada muscular, e de pelo 5,0cm nas mais profundas. A gastrectomia subtotal é indicada então quando essas margens são possíveis, enquanto no cenário oposto realiza-se a gastrectomia total. Os linfonodos dissecados incluem todos os descritos na dissecação D1+ mais os do ligamento hepatoduodenal e do território proximal da artéria esplênica na ressecção subtotal. Adicionam-se os linfonodos do território distal da artéria esplênica e os do hilo esplênico na gastrectomia total (Japanese Gastric Cancer Association 2011). Indicações mais limitadas de linfadenectomia do que as descritas acima ficam restritas em nosso serviço a pacientes com comorbidades significativas, em que o tempo cirúrgico deve ser reduzido e que não tolerariam complicações mais significativas relacionadas à extensão do tratamento. Em uma avaliação recente de nossas gastrectomias totais, estes pacientes

submetidos a uma linfadenectomia mais limitada tiveram um prejuízo de sua sobrevivência em longo prazo independentemente de comorbidades pré-operatórias, o que reforça a necessidade de uma dissecação linfonodal adequada em todos os pacientes que reúnam condições para tal (Costa et al. 2015).

Em grandes casuísticas orientais, a cirurgia exclusiva associou-se a taxas de sobrevivência em torno de 90% no estágio clínico I, 70% no estágio II, 45% no estágio III e entre 5% e 10% no estágio IV (Lee et al. 2001), estadiamento segundo o manual *Tumor Node Metastasis-TNM* da *American Joint Committee on Cancer-AJCC* (Sobin et al. 2012). Estes resultados são próximos dos observados em casuísticas de centros de referência ocidentais (Karpeh et al. 2000), em nosso serviço (Coimbra et al. 2011) e também em outras instituições nacionais (Zilberstein et al. (2012), tendo estas em conjunto adotado as recomendações descritas acima acerca do tratamento da neoplasia.

A cirurgia padronizada está associada aos melhores resultados de sobrevivência em pacientes com câncer gástrico, tanto por via aberta como minimamente invasiva em estudos preliminares (Kassab et al. 2017). No entanto, mesmo com o tratamento radical, a recidiva irá ocorrer em pelo menos 30% dos casos tratados e predomina em doentes com infiltração de serosa e comprometimento linfonodal. Em uma grande série coreana de 2328 pacientes, 652 evoluíram com recidiva (28%), a qual foi predominantemente peritoneal (Yoo et al. 2000). Outra série relevante veio de um centro oncológico americano, em que 1172 pacientes foram tratados e 496 tiveram recidiva (42,3%). Nesta população, observou-se um número maior de tumores proximais e uma parte dos pacientes foi tratado com linfadenectomia mais limitada. Os padrões de recidiva mais comuns foram locorregional, em 199 pacientes, e hematogênica, em 188 (D'Angelica et al. 2004).

1.2 TRATAMENTO MULTIMODAL DO CÂNCER GÁSTRICO

Os resultados de sobrevida e recidiva para tumores avançados e mesmo para alguns tumores mais iniciais (de Jesus et al. 2019) após o tratamento cirúrgico com intuito curativo do câncer gástrico levaram à pesquisa de esquemas de tratamento multimodal que pudessem propiciar aos pacientes um ganho significativo de tempo de sobrevivência com um perfil de toxicidade aceitável.

Dois grandes estudos randomizados orientais demonstraram haver melhor sobrevida com a adição de quimioterapia adjuvante em pacientes tratados com linfadenectomia D2. O primeiro deles investigou o papel do tratamento adjuvante com S-1 uma fluoropirimidina oral,

durante 1 ano. O estudo envolveu 1059 pacientes e nele se observou um ganho significativo de sobrevida em 3 anos, de 10% (Sakuramoto et al. 2007). Este benefício foi confirmado na atualização do estudo, após 5 anos de seguimento, com redução de risco de óbito de cerca de 35%. Nela, demonstrou-se ainda um aumento de 12% na sobrevida livre de doença do grupo que recebeu a quimioterapia pós-operatória (Sasako et al. 2011).

O outro estudo randomizado citado foi o *CLASSIC TRIAL*, que pesquisou o papel da quimioterapia com 8 ciclos de Oxaliplatina e Capecitabina (XELOX) após cirurgia com intuito curativo. Foi realizado em três países (Coreia, China e Taiwan) e contou com 1035 pacientes. O desfecho primário investigado foi sobrevida livre de doença em três anos. A primeira publicação, em 2012, relatou um ganho de 15% dessa sobrevida no grupo submetido à quimioterapia em comparação ao de cirurgia exclusiva (Bang et al. 2012). A atualização de sua casuística, de maneira semelhante ao estudo de S-1, confirmou o melhor resultado em sobrevida livre de doença e ainda acrescentou um ganho significativo de 9% em sobrevida global (Noh et al. 2014).

Uma meta-análise com quase 2000 pacientes confirmou este benefício da quimioterapia adjuvante também na população ocidental, porém em menor intensidade, de apenas 6% (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration - Gastric Group et al. 2010).

O esquema de tratamento multimodal mais utilizado no Ocidente também envolve a utilização de quimioterapia, porém em caráter neoadjuvante, ou seja, previamente a uma ressecção cirúrgica com intuito curativo em pacientes com tumores ressecáveis. O primeiro estudo a investigar esta modalidade terapêutica em câncer gástrico foi o *MAGIC TRIAL*, publicado em 2006. Nele, 503 pacientes foram randomizados em um grupo recebendo três ciclos de quimioterapia com ECF (Epirrubicina, Cisplatina e 5-Fluoracil), seguidos de cirurgia e três ciclos pós-operatórios. O grupo controle foi tratado com cirurgia exclusiva. Os indivíduos que receberam a intervenção evoluíram com sobrevida global 13% superior em relação ao controle (Cunningham et al. 2006). Paralelamente a este estudo britânico multicêntrico, realizou-se na França outro estudo, denominado *ACCORD-07*, que investigou o tratamento neoadjuvante com apenas duas drogas (Cisplatina e 5-Fluoracil) por dois ou três ciclos, seguidos de cirurgia e três ou quatro ciclos de quimioterapia adjuvante. O ganho de sobrevida global foi semelhante, de cerca de 14%, no grupo que recebeu quimioterapia em relação ao de cirurgia exclusiva (Ychou et al. 2011). O terceiro estudo europeu a investigar o papel do tratamento neoadjuvante foi o *EORTC 40594*, no qual a proposta foi de dois ciclos de quimioterapia com Cisplatina e 5-Fluoracil seguidos de cirurgia, sem complementação pós-

operatória foi o terceiro “trial” europeu a investigar a quimioterapia pré-operatória, porém desta vez com apenas dois ciclos de tratamento neoadjuvante, sem complementação pós-operatória. Este estudo falhou em demonstrar um acréscimo de sobrevida global com a quimioterapia, a despeito de um número maior de óbitos por neoplasia no grupo tratado com cirurgia exclusiva (Schumacher et al. 2010).

A análise crítica destes três estudos faz com que algumas limitações devam ser consideradas. A primeira delas diz respeito ao estadiamento deficiente, especialmente no estudo britânico, em que não se realizaram de rotina ultrassonografia endoscópica (Eco-EDA), laparoscopia, ou sequer tomografia em alguns casos (Cunningham et al. 2006), e no francês, no qual também uma parcela da população avaliada não foi submetida a Eco-EDA ou laparoscopia (Ychou et al. 2011). Outra crítica se refere à inclusão de pacientes com tumores da transição esofagogástrica nos estudos, a qual, embora de pouco mais de 20% no estudo britânico (Cunningham et al. 2006), chegou a mais de 50% no *EORTC* (Schumacher et al. 2010) e a cerca de 70% no *ACCORD-07*, onde em 59% a cirurgia principal foi uma esofagectomia (Ychou et al. 2011). Um terceiro aspecto a ser considerado é a linfadenectomia limitada nos estudos britânico e francês, com pouco mais de 40% dos doentes recebendo uma linfadenectomia D2 no primeiro (Cunningham et al. 2006) e uma mediana de linfonodos dissecados de apenas 17 entre a população do segundo (Ychou et al. 2011). Por fim, merece destaque a dificuldade de recrutamento no *ACCORD-07* e no *EORTC*, o que levou à necessidade de vários anos para que a população pretendida para os estudos fosse incluída e a um possível viés causado por variações de cuidado ao longo do período, além de uma significativa perda de poder estatístico, especialmente no estudo alemão (Schumacher et al. 2010).

Diversos benefícios foram, no entanto, observados com os esquemas de tratamento neoadjuvante avaliados. Além do benefício de sobrevida global, houve um aumento significativo das ressecções completas, sem doença residual, caracterizadas como R0, o qual variou entre 9% e 15%. Houve ainda redução tumoral (downstaging) significativa, caracterizada como uma frequência de lesões estadiadas como ypT0-1-2 entre 10% e 15% maior no grupo que recebeu quimioterapia neoadjuvante e também pelo achado mais comum de tumores ypN0-1, entre 13% e 29% (Cunningham et al. 2006; Schumacher et al. 2010; Ychou et al. 2011). Aquele que, entretanto, parece ter sido o principal benefício observado com a quimioterapia pré-operatória foi a melhor tolerância dos doentes a este ponto fundamental do tratamento. No *MAGIC TRIAL*, 91% dos indivíduos que iniciaram o tratamento antes da cirurgia conseguiram completar os três ciclos propostos. No entanto, apenas 50% daqueles que começaram a receber quimioterapia pós-operatória receberam os três últimos ciclos conforme

programado (Cunningham et al. 2006). No estudo francês, os números foram semelhantes, com 87% dos doentes recebendo todo o tratamento neoadjuvante proposto e apenas 50% o adjuvante (Ychou et al. 2011). A tolerância limitada de pacientes à quimioterapia pós-operatória foi identificada inclusive nos dois grandes estudos orientais previamente citados, com 65,8% dos doentes que receberam S-1 completando o tratamento proposto (Sakuramoto et al. 2007) e apenas 67% dos pacientes do *CLASSIC TRIAL* recebendo os oito ciclos programados (Bang et al. 2012). Esta dificuldade de adesão está provavelmente relacionada à perda de *performance status* dos pacientes em pós-operatório de gastrectomia, em que se espera algum grau de comprometimento da condição nutricional do indivíduo, cuja perda de peso em média chega a 15% (Bae et al. 1998), associada à toxicidade inerente à terapia.

Ademais, apesar dos avanços demonstrados anteriormente, o desfecho para pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado e da junção esôfago-gástrica permaneceu insatisfatório, e a droga docetaxel já tinha eficácia comprovada no câncer gástrico metastático, em configurações de primeira e segunda linha. Sua atividade e segurança em combinação tripla à, FLOT, consistindo em fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina e docetaxel, administrados a cada 2 semanas também foi demonstrada, com regressão patológica completa induzida por FLOT de até para 17% na fase 2 (Al-Batran et al. 2019). Foi então em 2019 publicado o estudo FLOT-4, sendo o primeiro ensaio a mostrar melhora significativa em relação ao padrão de neoadjuvância disponível, com ECF, para pacientes com adenocarcinoma gástrico e da junção esôfago-gástrica localmente avançados e potencialmente ressecáveis. O estudo mostrou que o FLOT perioperatório melhorou significativamente a sobrevida global em comparação com ECF ou ECX perioperatório (epirrubicina e cisplatina mais fluorouracil ou capecitabina) (Al-Batran et al. 2019).

No Brasil, a implementação de tratamento neoadjuvante tem acontecido de forma progressiva. Nosso grupo no A.C.Camargo iniciou a utilização de tratamento adjuvante para câncer gástrico desde 2001 após a publicação de Macdonald et al. (2001), seguido o uso de quimioterapia peri-operatória a partir de 2006, após o Magic trial (Costa 2012a). A aplicação de quimioterapia intraperitoneal em conjunto com o tratamento sistêmico tem também encontrado espaço na indicação para casos selecionados (Costa et al. 2012b, Fava et al. 2018; Diniz et al. 2020). Desde então uma experiência crescente tem trazido informações importantes para uma coorte de pacientes brasileiros (Fava et al. 2018; Felismino et al. 2020; Charruf et al. 2020; Coimbra et al. 2020).

1.3 RESPOSTA PATOLÓGICA PÓS-QUIMIOTERAPIA E PROGNÓSTICO

Um dos principais fatores prognósticos em doentes tratados com quimioterapia neoadjuvante é a resposta patológica identificada no tumor após o tratamento. Um dos primeiros estudos a quantificar esta resposta foi uma série de uma instituição americana com 168 pacientes que receberam tratamento neoadjuvante e cirurgia. Utilizaram-se valores de corte baseados na quantidade de células viáveis na peça cirúrgica, de 50% e 90%, com pacientes que tinham menos de 50% de tumor viável apresentando um ganho de sobrevida câncer-específica de 25%. Esta intensidade de resposta permaneceu como fator prognóstico independente em análise multivariada, em conjunto com o comprometimento linfonodal e invasão perineural (Mansour et al. 2007).

A padronização da contagem de células viáveis como marcador de resposta à quimioterapia foi descrita inicialmente em um estudo de 36 pacientes por Becker et al. em 2003, e aplicada numa grande série multi-institucional alemã com 480 pacientes. Neste estudo, 21% dos doentes tiveram menos de 10% de tumor viável na peça cirúrgica e uma sobrevida significativamente melhor. Esta divisão, no entanto, ainda não é adotada de maneira uniforme nos diferentes serviços. Num estudo japonês de avaliação de resposta patológica em pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante com S-1 e cisplatina o paciente respondedor foi aquele em que pelo menos um terço do volume tumoral não tivesse células viáveis. Entre estes respondedores, 63% tiveram sobrevida de longo prazo, versus 33% entre os não respondedores (Kurokawa et al. 2014).

Um outro achado interessante que se passou a verificar na série de Becker et al. de 2011 e em séries posteriores foi a manutenção do estadiamento Tumor Node Metastasis (TNM), da 7ª edição da *American Joint Committee on Cancer/União Internacional Contra o Câncer (AJCC/UICC)* (Sobin et al. 2012), pós-quimioterapia como fator prognóstico. No caso, o status linfonodal pós tratamento ypN em suas 4 diferentes divisões (ypN0, ypN1, ypN2 e ypN3) identificou 4 grupos de doentes com sobrevida bastante diferente entre si, à semelhança do que é observado no estadiamento do comprometimento linfonodal N em pacientes operados de princípio. Este resultado foi confirmado em análise múltipla (Becker et al. 2011).

O papel do estadiamento ypTN após terapia neoadjuvante se comprovou em alguns estudos posteriores. Em um deles, que incluiu 235 indivíduos com adenocarcinoma gástrico com células em anel de sinete que foram comparados com outros 488 com lesões do tipo intestinal de Lauren, considerou-se como resposta patológica a presença de menos de 10% de tumor residual na peça cirúrgica. Os doentes com tumores com células em anel de sinete tiveram

menor resposta patológica, porém os que a apresentaram tiveram melhor prognóstico. Além disso, a histologia não permaneceu como fator prognóstico independente em análise multivariada, ao contrário do estadiamento ypTN (Heger et al. 2014). Um outro estudo que confirmou o papel deste estadiamento no prognóstico foi a maior série publicada até agora com pacientes tratados com quimioterapia pré-operatória, que descreveu os resultados de 850 pacientes. De maneira semelhante ao estudo anterior, o estadiamento ypTNM permaneceu como fator independente de sobrevida global em análise multivariada, mas o mesmo não ocorreu com a histologia (Schmidt et al. 2014). Uma crítica pertinente a estes dois estudos é a inclusão de casos de adenocarcinoma de esôfago distal, o que pode representar um fator de confusão significativo, especialmente diante do fato de o procedimento cirúrgico nestes casos alcançar diferentes resultados de morbidade.

Um dado ainda mais importante do papel do estadiamento pós tratamento no prognóstico foi demonstrado em estudo recente europeu multicêntrico, com 584 indivíduos com tumores de transição esofagogástrica. Nesta série, 400 pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante foram comparados com um grupo controle tratado com cirurgia de princípio. O achado mais significativo foi de que pacientes com um estadiamento ypTN determinado tiveram sobrevida semelhante à observada naqueles que tiveram o mesmo estadiamento correspondente e tratados com cirurgia de princípio. Como exemplo, doentes com lesões estadiadas clinicamente como cT3/4 N+ cujo anatomopatológico pós quimioterapia demonstrou tumor ypT1-2 N0 tiveram evolução semelhante à de pacientes pT1-2 N0 (Davies et al. 2014).

Um outro fator a se considerar, ainda não bem esclarecido, são os diferentes achados anatomopatológicos que caracterizam resposta a quimioterapia. Na avaliação de pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal, a extensão da fibrose na peça cirúrgica foi fator prognóstico importante em comparação com os demais achados (Poultides et al. 2012). Em um cenário diferente, observou-se que o padrão de infiltrado tumoral em adenocarcinoma de pâncreas se viu modificado pelo tratamento neoadjuvante, com possível repercussão clínica a ser pesquisada (Shibuya et al. 2014).

Neste cenário em que a resposta patológica pós tratamento neoadjuvante ainda não se encontra totalmente padronizada e em que ela parece ter um significado clínico importante, torna-se natural a pesquisa de um padrão multifatorial que identifique o melhor padrão de resposta patológica à quimioterapia e também os fatores clínicos e patológicos que estejam associadas a essa melhor resposta.

1.4 JUSTIFICATIVA

Há apenas uma proposta na literatura de um sistema de graduação de resposta à quimioterapia neoadjuvante, o qual não é utilizado em todos os serviços que realizam este tratamento. Não há padronização sobre o estadiamento pós neoadjuvância nem o seu papel prognóstico. Não há consenso sobre o efeito do “downstaging” na sobrevida de longo prazo. Persistem dúvidas sobre os demais elementos que caracterizam esta resposta, sobre o papel do estadiamento precoce pós tratamento em relação a essa graduação e sobre os fatores que permitam predizer quais pacientes tenham melhor chance de resposta. A identificação de um melhor grupo de respondedores permitirá uma melhor individualização terapêutica, se não pela indicação cirúrgica imediata nos doentes com baixa chance de resposta.

2 OBJETIVOS

- 1 Determinar a frequência das variáveis que distinguem a casuística do ponto de vista clínico, cirúrgico e anatomo-patológico, assim como do estadiamento pré e pós neoadjuvância seguido de cirurgia.
- 2 Definir a relação dos fatores patológicos e do estadiamento TNM com sobrevida global e com outros fatores prognósticos principais.
- 3 Relacionar estes elementos aos achados de redução tumoral (downstaging) pelo estadiamento TNM: ypT0-1-2, ypN0-1 e estadiamento agrupado 0, IA e IB.
- 4 Identificar fatores clínicos, patológicos e relacionados ao tratamento quimioterápico que possam prever os achados de resposta patológica e do estadiamento TNM final.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo de coorte retrospectiva.

3.2 PACIENTES

O estudo englobou pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma gástrico estadiados clinicamente como Estádio Clínico II ou III que foram encaminhados para quimioterapia com caráter neoadjuvante seguida de cirurgia com intuito curativo no A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo-SP, no período compreendido entre janeiro de 2007 e dezembro de 2015. Os dados destes pacientes foram extraídos de um banco de dados coletado prospectivamente no Núcleo de Cirurgia Abdominal desde o ano de 2006.

Foram colhidos os dados de todos os pacientes encaminhados à quimioterapia neoadjuvante, inclusive para que se tenha informação sobre os casos que não foram levados à cirurgia ou cujo procedimento adotado foi não curativo. Entre os pacientes ressecados foram obtidos dados clínicos, patológicos, relacionados à quimioterapia adotada, de resposta patológica e quanto ao estadiamento pós quimioterapia.

Os seguintes critérios de inclusão foram adotados:

- Pacientes com diagnóstico histológico comprovado de adenocarcinoma gástrico, incluídos aí aqueles cuja lesão se encontrava na transição esofagogástrica, porém classificados como Siewert II ou III;
- Tratamento quimioterápico neoadjuvante e cirúrgico obrigatoriamente realizado no A.C.Camargo Cancer Center, no período estudado;
- Disponibilidade de material de exame anatomopatológico para revisão de lâminas.

Os seguintes critérios de exclusão foram adotados:

- Pacientes com tumores do coto gástrico, uma vez que se considera que estes representem um grupo de doentes com padrão de disseminação e fatores prognósticos distintos dos demais;

- Pacientes com tumores descritos como de esôfago distal ou de transição esofagogástrica classificados como Siewert I que tenham sido submetidos a esofagectomia como cirurgia principal;
- Pacientes estadiados previamente à quimioterapia como portadores de doença metastática; neste caso, o tratamento sistêmico não se configura como neoadjuvante;
- Ausência de material de exame anatomopatológico que permita a obtenção de informações necessárias para adequada caracterização da resposta patológica.

3.3 VARIÁVEIS

Foram estudadas as seguintes variáveis clínicas e relacionadas ao estadiamento pré-operatório: idade; sexo; Índice de Massa Corpórea (IMC); classificação de risco da Associação Americana de Anestesiologia (ASA); comorbidades identificadas no pré-operatório; localização e tamanho da lesão em endoscopia prévia à quimioterapia; achados de espessamento de parede gástrica ou comprometimento linfonodal à Tomografia computadorizada de abdome e pelve utilizada para estadiamento; achado de infiltração de serosa ou comprometimento linfonodal à laparoscopia estadiadora pré quimioterapia; e estadiamento clínico agrupado do TNM 7^a edição (Sobin et al. 2012).

Diversas informações foram colhidas acerca do tratamento neoadjuvante adotado, como o esquema e o período de quimioterapia e o perfil de toxicidade relacionada ao tratamento. Variáveis relacionadas ao procedimento cirúrgico, como extensão da gastrectomia, tipo de linfadenectomia, ressecções multiviscerais, tempo cirúrgico e de internação, além dos dados de morbidade e mortalidade também foram colhidos, para que se tivesse uma descrição adequada da relação do tratamento pré-operatório com os resultados imediatos do tratamento cirúrgico. Dados relacionados à quimioterapia adjuvante semelhantes aos da realizada no pré-operatório foram obtidos.

Os exames anatomopatológicos destes pacientes foram revisados e as seguintes variáveis descritas: tipo histológico de Lauren (Lauren 1965); tipo histológico segundo a classificação da *World Health Organization*-WHO (Fenoglio-Preser et al. 2000); número de linfonodos dissecados e comprometidos; profundidade de invasão da parede do órgão; citologia; grau histológico de diferenciação; invasão vascular linfática; invasão vascular sanguínea; e invasão perineural.

3.4 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA PATOLÓGICA

O protocolo de preparação de lâminas do Departamento de Anatomia Patológica no A.C.Camargo Cancer Center segue os seguintes passos:

Após a documentação fotográfica do espécime cirúrgico, abre-se o estômago longitudinalmente pela grande curvatura sem transfixar a lesão. Identifica-se e mede-se a área tumoral macroscópica ou lesão residual (leito tumoral). Fazem-se cortes sequenciais de 0,5cm de intervalo de toda a área ou lesão e inclui-se todo o material para análises microscópicas. As lâminas são coradas por hematoxilina e eosina. Os tumores residuais são classificados de acordo com a classificação de Lauren para os carcinomas gástricos. Outras características histopatológicas associadas ao TNM também são identificadas: nível de infiltração do tumor na parede gástrica, invasões tumorais angiolímfáticas e perineurais, presença de metástases em linfonodos e avaliação das margens cirúrgicas.

Para graduação da resposta patológica do tumor ao tratamento neoadjuvante, utiliza-se a porcentagem relativa de células viáveis e também a categorização proposta por Becker et al. em 2012, que segue:

1. Grau 1: resposta completa ou subtotal.
 - a. Grau 1a: (0% de células tumorais viáveis).
 - b. Grau 1b: (< 10% de células tumorais viáveis).
2. Grau 2: regressão tumoral parcial (10-50% de células tumorais viáveis).
3. Grau 3: regressão mínima ou sem resposta (> 50% de células tumorais viáveis).

Avaliaram-se ainda a porcentagem relativa de fibrose e de necrose, e a presença ou ausência de: edema da submucosa, infiltrado inflamatório, histiócitos xantomizados, alterações vasculares e presença de material mucinoso acelular.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A mensuração das variáveis quantitativas foi expressa pela medida de tendência central adequada (média ou mediana) com respectivas medidas de dispersão (desvio-padrão ou intervalo interquartil). Para a comparação entre grupos, para variáveis numéricas com distribuição normal foi realizado teste T de *Student*; para variáveis numéricas sem distribuição normal optou-se pelo teste de *Mann-Whitney*; para variáveis categóricas utilizou-se o teste do

qui-quadrado de Pearson, ou nos casos de frequências menores que 05 dentro de uma tabela maior que 2x2, a opção foi pelo Teste Exato de Fischer.

Para a pesquisa de fatores prognósticos dos padrões de resposta foram desenvolvidos modelos de regressão linear múltipla nos casos de desfechos contínuos ou de regressão logística para os desfechos categóricos.

A análise da sobrevida global e livre de doença foi realizada pelo estimador produto-limite de Kaplan-Meier e a comparação das curvas através do teste de “log-rank”. As variáveis que tiverem $p < 0,20$ 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 se beneficiaram pelos resultados assim como não foram expostos a riscos adicionais. Como não houve participação ativa de pacientes, nenhum ônus como transporte ou alimentação lhes foi atribuído, assim como nenhuma conduta médica foi tomada por influência desse estudo.

4 ARTIGOS PUBLICADOS REFERENTES À TESE

Ann Surg Oncol (2019) 26:3618–3626
<https://doi.org/10.1245/s10434-019-07454-0>

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
 OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY



ORIGINAL ARTICLE – GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

Impact of ypT, ypN, and Adjuvant Therapy on Survival in Gastric Cancer Patients Treated with Perioperative Chemotherapy and Radical Surgery

Felipe José Fernández Coimbra, MD¹, Victor Hugo F. de Jesus, MD², Héber S. C. Ribeiro, MD¹, Alessandro L. Diniz, MD¹, André Luís de Godoy, MD¹, Igor Correia de Farias, MD¹, Tiago Felismino, MD², Celso A. L. Mello, MD, PhD², Maria Fernanda Almeida, MD³, Maria Dirlei F. S. Begnami, MD, PhD⁴, Emmanuel Dias-Neto, PhD⁵, Rachel S. P. Riechelmann, MD, PhD², and Wilson L. da Costa Jr., MD, PhD¹

¹Department of Abdominal Surgery, A. C. Camargo Cancer Center, Sao Paulo, Brazil; ²Department of Clinical Oncology, A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil; ³Department of Radiology, A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil; ⁴Department of Surgical Pathology, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, Brazil; ⁵Laboratory of Medical Genomics, A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil

ABSTRACT

Background. Perioperative chemotherapy and surgery is the standard of care in advanced gastroesophageal cancer patients, but its impact among those treated with radical surgery still needs further assessment. We present the results of this multimodality treatment approach in a gastric cancer patients cohort treated with D2 lymphadenectomy. We aimed to identify prognostic factors associated with improved survival.

Patients and Methods. This retrospective cohort study enrolled patients treated with perioperative chemotherapy and resection in a single cancer center in Brazil between 2006 and 2016. Subjects presenting tumors of the gastric stump, esophageal tumors, or treated with intraperitoneal chemotherapy were excluded. Intention-to-treat survival analysis was performed for all subjects who started neoadjuvant chemotherapy, and prognostic factors were determined among those who had R0 resection.

Results. This study included 239 patients, of whom 198 had R0 resection. The mean age was 59.9 years, and most

had clinical stage IIB or III disease (88%). Among the 239 patients who started neoadjuvant chemotherapy, 207 (86.6%) completed all neoadjuvant treatment cycles, and surgical resection was performed in 225 subjects (94.1%). Overall 60-day morbidity and mortality rates were 33.6% and 4.4%, respectively. For the entire cohort, median survival was 78 months and the 5-year survival rate was 55.3%. Factors associated with worse survival were ypT3–4 stage, ypN + stage, extended resection, and no adjuvant chemotherapy.

Conclusions. Perioperative chemotherapy resulted in very good outcomes for patients treated with radical surgery, and downstaging after chemotherapy was shown to be a major determinant of prognosis.

In many Western countries, surgery with perioperative chemotherapy is the standard of care for treatment of patients with stage II–III gastric cancer. This multimodality treatment approach has been associated not only with a survival improvement compared with surgery alone, but also with an increase in complete (R0) resection rate and tumor downstaging.^{1,2} However, surgical quality control in these studies remains controversial, as a significant number of subjects did not receive an appropriate lymphadenectomy and the same survival improvement was not shown in a similar German trial in which over 90% of patients had D2 lymphadenectomy.³

Multicenter retrospective studies have also demonstrated good survival results and identified significant prognostic factors. Nonetheless, some issues remain

© Society of Surgical Oncology 2019

First Received: 17 January 2019;
 Published Online: 20 June 2019

F. J. F. Coimbra, MD
 e-mail: drfelipecoimbra@gmail.com;
 felipe.coimbra@accamargo.org.br

W. L. da Costa Jr., MD, PhD
 e-mail: dr.wilsoncosta@gmail.com;
 wilson.costa@accamargo.org.br



ASO AUTHOR REFLECTIONS

ASO Author Reflections: High-Quality Perioperative and Surgical Therapy: The Impact of Tumor Response in Survival

Felipe José Fernández Coimbra, MD¹, and Wilson L. da Costa Jr., MD, PhD¹

Department of Abdominal Surgery, A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil

PAST

Advanced gastric cancer has a dismal long-term survival in many Western countries, and surgery still is the only potential curative treatment. Moreover, many clinical trials testing adjuvant therapy have shown improved outcomes,¹ and much discussion has focused on the best timing, regimens, treatment costs, and staging workup. The jury still is out concerning adjuvant versus neoadjuvant therapy and the best staging system. In many centers, endoscopic ultrasound (EUS) still is the gold standard for the T staging, yet recent data have shown that a dedicated computed tomography (CT) scan is as reliable as an EUS in addition to staging at the same time as the complete tumor-node-metastasis (TNM) assessment. This single-imaging strategy has a lower cost. Indeed, in many developing regions, surgeons may rely only on this strategy to decide whether the patient needs upfront surgery or preoperative treatment. Pros and cons remain to be discussed, but few studies have addressed the effect size of neoadjuvant treatment response in a D2 surgery population.

PRESENT

A great debate regarding adjuvant versus neoadjuvant therapy for advanced gastric cancer has occurred in many centers, and in light of new knowledge on the multidisciplinary management of gastric cancer, the current study shows relevant prognostic implications for the treatment response, demonstrating how downstaging can be a reliable and even better surrogate for survival.² The current study enrolled patients treated with perioperative chemotherapy and R0 resection at a single cancer center. The data showed that yTNM is more precise for prognosticate survival than the initial cTNM staging. The 5-year overall survival rates were 88.9% for the patients with a pathologic complete response (pCR), 95.2% for stage 1 disease, 67.2% for stage 2 disease, 33.6% for stage 3 disease, and 4.4% for stage 4 disease, showing very good outcomes. When only subjects who had an R0 resection were analyzed, the 5-year survival rate was 65.9%. The main prognostic factors for overall survival were the pathologic T and N stages after neoadjuvant treatment.

FUTURE

The prospect of having a better prognostic tool for patients receiving neoadjuvant therapy for advanced gastric cancer and an easy, cheaper, accessible technique for determining it looks very attractive in this era of saving costs while increasing the oncologic strength of therapy. Therefore, the importance of better patient selection, adequate surgery, and a dedicated staging system after combined therapy are crucial to offering the best chance for long-term survival. At this time, the authors believe that future studies evaluating innovative strategies for preoperative therapy with less toxicity, the best response rates, more comprehensively active examination, and mechanisms for identifying patients likely to respond and,

ASO Author Reflections offer a brief invited commentary on the article, "Impact of ypT, ypN, and Adjuvant Therapy on Survival in Gastric Cancer Patients Treated with Perioperative Chemotherapy and Radical Surgery". *Ann Surg Oncol.* 2019;26:3618–3626.

© Society of Surgical Oncology 2019

First Received: 4 October 2019;

Published Online: 13 July 2020

F. J. F. Coimbra, MD
 e-mail: drfelipecoimbra@gmail.com;
 felipe.coimbra@accamargo.org.br

5 CONCLUSÕES

Este estudo compreende uma grande série de pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante e ressecção em uma única instituição e, dados importantes sobre os aspectos clínico-cirúrgicos, patológicos, de estadiamento e resposta foram adquiridos.

A quimioterapia peri-operatória seguido de cirurgia radical foram associados a bons resultados oncológicos e de sobrevida nesta casuística.

Os principais fatores prognósticos foram o T e o N patológicos após o estadiamento neoadjuvante, seguido da ressecção estendida. A realização de quimioterapia adjuvante parece ter papel importante, porém conflitante ao se excluir casos de mortalidade pós-operatória.

O *downstaging* do T e do N após a quimioterapia foram determinantes significativos de prognóstico com resultados semelhantes aqueles obtidos em sujeitos com doença menos avançada.

6 REFERÊNCIAS

Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57.

Bae JM, Park JW, Yang HK, Kim JP. Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy. *World J Surg*. 1998;22(3):254-60.

Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9813):315-21.

Barchi LC, Ramos MFKP, Dias AR, Andreollo NA, Weston AC, Lourenço LG, et al. II Brazilian Consensus On Gastric Cancer by the Brazilian gastric cancer association. *Arq Bras Cir Dig*. 2020;33(2):e1514.

Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003;98(7):1521-30.

Becker K, Langer R, Reim D, Novotny A, Buschenfelde CM, Engel J, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg*. 2011;253(5):934-9.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.

Coimbra FJ, Costa Jr WL, Montagnini AL, Diniz AL, Ribeiro HS, Silva MJ, et al. The interaction between N-category and N-ratio as a new tool to improve lymph node metastasis staging in gastric cancer: results of a single cancer center in Brazil. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(1):47-54.

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

Costa WL Jr, Coimbra FJ, Fogaroli RC, Ribeiro HS, Diniz AL, Begnami MD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy after d2-lymphadenectomy for gastric cancer: the role of n-ratio in patient selection. results of a single cancer center. *Radiat Oncol.* 2012a;7:169.

Costa WL Jr, Coimbra FJ, Ribeiro HS, Diniz AL, de Godoy AL, Begnami M, et al. Safety and preliminary results of perioperative chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for high-risk gastric cancer patients. *World J Surg Oncol.* 2012b;10:195.

Costa WL Jr, de Farias IC, Ribeiro HSC, Begnami MDFS, Diniz AL, de Godoy AL, et al. Adenocarcinoma gástrico. In: Coimbra FJF, editor. *Câncer do aparelho digestivo alto: rotinas do Departamento de Cirurgia Abdominal do A.C.Camargo Cancer Center.* São Paulo: Atheneu; 2013. p.29-42.

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

Charruf AZ, Ramos MFKP, Pereira MA, Dias AR, de Castria TB, Zilberstein B, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical and pathological results of gastric cancer patients: a case-control study. *J Surg Oncol.* 2020;121(5):833-9.

Cunningham D, Allum AH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.

Curado MP, Silva DRME, Oliveira MM, Soares F, Begnami MD, Coimbra FJF, et al. Disparities in epidemiological profile of gastric adenocarcinoma in selected cities of Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(8):2253-8.

D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2004;240(5):808-16.

Davies AR, Gossage JA, Zylstra J, Mattsson F, Lagergren J, Maisey N, et al. Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of esophagus and esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):2983-90.

de Jesus VHF, da Costa WL Jr, Felismino TC, Calsavara VF, Diniz AL, de Castro Ribeiro HS, et al. Survival outcomes of patients with pathological stage I gastric cancer using the competing risks survival method. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(6):1110-9.

Diniz TP, da Costa WL Jr, Fonseca de Jesus VH, Ribeiro HSC, Diniz AL, de Godoy AL, et al. Does hipec improve outcomes in gastric cancer patients treated with perioperative chemotherapy and radical surgery? A propensity-score matched analysis. *J Surg Oncol.* 2020;121(5):823-32.

Fava BEC, da Costa WL Jr, Medeiros MLL, Sonagli M, de Castro Ribeiro HS, Diniz AL, et al. Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy followed by radical surgery and HIPEC in patients with very advanced gastric cancer and peritoneal metastases: report of an initial experience in a western single center. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):62.

Felismino TC, de Oliveira ACF, Alves ACF, da Costa Junior WL, Coimbra FJF, de Souza Begnami MDF, et al. Primary tumor location is a predictor of poor prognosis in patients with locally advanced esophagogastric cancer treated with perioperative chemotherapy. *J Gastrointest Cancer.* 2020;51(2):484-90.

Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, et al. Tumors of the stomach. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *World health organization classification of tumors: pathology and genetics of tumours of the digestive system.* Lyon: IARC Press; 2000. p.37-52.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012-IARC CancerBase n°. 11. Lyon: IARC; 2012. Disponível em: <https://bit.ly/2ZYrUC>. [2020 abr 15].

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.

GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303(17):1729-37.

Heger U, Blank S, Wiecha C, Langer R, Weichert W, Lordick F, et al. Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinoma of the esophagogastric junction and stomach? *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1739-48.

Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14(2):113-23.

Kassab P, da Costa WL Jr, Jacob CE, Cordts RM, Castro OAP, Barchi LC, et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer in Brazil: current status and perspectives-a report from the Brazilian Laparoscopic Oncologic Gastrectomy Group (BLOGG). *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:45.

Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An Analysis of 1,038 patients. *Ann Surg*. 2000;232(3):362-71.

Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(1):1-9.

Kurokawa Y, Shibata T, Sasako M, Sano T, Tsuburaya A, Iwasaki Y, et al. Validity of response assessment criteria in neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer (JCOG0507-A). *Gastric Cancer* 2014;17(3):514-21.

Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma – an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64(1):31-49.

Lee HK, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer. *Br J Surg*. 2001;88(10):1408-12.

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-30.

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

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa/2020 Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020.

Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC):5-year follow-up of an open-label, randomized phase III trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1389-96.

Poultides GA, Bao F, Servais EL, Hernandez-Boussard T, DeMatteo RP, Allen PJ, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy in colorectal liver metastasis: fibrosis, not necrosis, predicts outcome. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2797-804.

Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810-20.

Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4387-93.

Schmidt T, Sicic L, Blank S, Becker K, Weichert W, Bruckner T, et al. Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. *Br J Cancer.* 2014;110(7):1712-20.

Schumacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5210-8.

Shibuya KC, Goel VK, Xiong W, Sham JG, Pollack SM, Leahy AM, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma contains an effector and regulatory immune cell infiltrate that is altered by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One.* 2014;9(5):e96565.

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classificação dos tumores malignos.* Trad. de A.L.A. Eisenberg. 7^a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2012. Estômago; p.75-83.

Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. *World Cancer Report: cancer research for cancer prevention.* Lyon: IARC. Disponível em: <https://bit.ly/3iTQhbL>. [2020 jul 12]

Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1715-21.

Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg.* 2000;87(2):236-42.

Zilberstein B, Mucerino DR, Yahi OK, Ribeiro-Junior U, Lopasso FP, Bresciani C, et al. Results of D2 gastrectomy for gastric cancer: lymph node dissection or multiple node resection? *Arq Bras Cir Dig.* 2012;25(3):161-4.

Zilberstein B, Malheiros C, Lourenço LG, Kassab P, Jacob CE, Weston AC, et al. Brazilian consensus in gastric cancer: guidelines for gastric cancer in Brazil. *Arq Bras Cir Dig* 2013;26(1):2-6.