

**SANDRO TOSETO CARBONERA**

**ANÁLISE DE FATORES RELACIONADOS À SOBREVIVÊNCIA  
EM PACIENTES SUBMETIDOS À GASTRECTOMIA POR  
CÂNCER GÁSTRICO NO HOSPITAL GOVERNADOR CELSO  
RAMOS E POSTERIOR ACOMPANHAMENTO NO CENTRO  
DE PESQUISAS ONCOLÓGICAS – CEPON**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, como requisito  
para a conclusão do curso de graduação em  
Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2011**

**SANDRO TOSETO CARBONERA**

**ANÁLISE DE FATORES RELACIONADOS À SOBREVIVÊNCIA  
EM PACIENTES SUBMETIDOS À GASTRECTOMIA POR  
CÂNCER GÁSTRICO NO HOSPITAL GOVERNADOR CELSO  
RAMOS E POSTERIOR ACOMPANHAMENTO NO CENTRO  
DE PESQUISAS ONCOLÓGICAS – CEPON**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, como requisito  
para a conclusão do curso de graduação em  
Medicina.**

**Coordenador do Curso de Medicina: Prof. Dr. Carlos Eduardo Andrade  
Pinheiro**

**Professor Orientador: Prof. Dr. Wilmar de Athayde Gerent**

**Co-orientador: Dr. Danton Spohr Correa**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2011**

*DEDICATÓRIA*

*Dedico este trabalho aos meus tios  
Paulo Cesar Becker (in memoriam, † 2006),  
Terezinha do Rosário Becker Machado (in memoriam, † 2008) e  
Renate Budag Becker (in memoriam, † 2010),  
falecidos por câncer,  
os dois primeiros por câncer gástrico,  
que me instigaram na escolha do tema  
deste Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina e  
despertaram-me o desejo de aprofundar meus estudos  
na área da Oncologia.*

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço de modo especial...*

*...a Deus,  
pelas infinitas graças recebidas.*

*...aos meus pais Pedro e Rosália,  
Pelo incansável e incondicional amor e apoio.*

*...aos meus irmãos,  
Pelo incentivo e pela ajuda.*

*...a minha querida e amada esposa Jakeline,  
Pelo seu amor, tolerância, compreensão, incentivo e apoio.*

*...aos meu queridos e amados filhos, Maria Gabriela e Rafael,  
Pelo amor e pelas alegrias.*

*...a família de minha esposa, particularmente minha sogra, Maria de Lourdes,  
Pela infatigável colaboração no cuidado dos netos e incentivo.*

*...aos meus colegas do TRT, em especial, Rosângela Dias, Iolanda, Pedrinha e Miriam*

*...Pela compreensão e guarida.*

*...aos meus amigos,  
...Pelas palavras de ânimo e colaboração.*

*...aos funcionários do CEPON,  
Pela colaboração e ajuda para coleta dos dados deste trabalho.*

*...aos professores,  
Pelo ensinamento transmitido.*

*...ao Dr. Wilmar de Athayde Gerent,  
Por instigar-nos, incansavelmente,  
a aproveitar as oportunidades de formação que a  
UFSC/HU oferecem e pela confiança em orientar este Trabalho.*

*...aos Dr. Danton Spohr Correa, médico do CEPON,  
Pela dedicação e apoio em orientar esse trabalho  
e ter contribuído para sedimentar meu desejo pela Oncologia.*

*...aos pacientes,  
Pela compreensão e pelos ensinamentos proporcionados.*

*...a minha amiga Cristina Iuskow,  
Responsável pela normalização deste trabalho.*

*...enfim,*

*A todos que de alguma forma contribuíram para conclusão deste curso de Medicina.*

## RESUMO

**Introdução:** O câncer gástrico é a segunda neoplasia maligna mais comum no mundo, superada apenas pela de pulmão. Inúmeros fatores estão relacionados à sobrevida dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico.

**Objetivos:** Analisar e validar os fatores relacionados à sobrevida em pacientes submetidos à gastrectomia por câncer gástrico descritos na literatura.

**Métodos:** Dados de pacientes tratados cirurgicamente por câncer gástrico no Hospital Governador Celso Ramos e posterior acompanhamento no Centro de Pesquisas Oncológicas – CEPON, entre janeiro/2001 e dezembro/2010, foram retrospectivamente coletados. As taxas de sobrevida doença-específica, livre de recidiva e metástase, em função de cada variável, foram calculadas segundo o método de Kaplan-Meier. O teste de Log Rank foi utilizado para avaliar as diferenças estatísticas entre os grupos. Para análise multivariada foi aplicado o teste de regressão de Cox.

**Resultados:** Foram selecionados 73 pacientes. Os fatores que na análise estatística univariada mostraram-se significativos na sobrevida doença-específica foram: localização do tumor, tipo de gastrectomia, intuito cirúrgico, número de linfonodos ressecados, razão entre linfonodos comprometidos e ressecados, invasão da parede, metástase linfonodal, metástase à distância e quimiorradioterapia. Algumas dessas também se mostraram significativas em relação ao tempo livre de recidiva e metástase. Na análise multivariada, nenhum fator mostrou-se estatisticamente significativo como fator de sobrevida independente, provavelmente pelo número limitado de casos analisados.

**Conclusões:** A sobrevida pós-gastrectomia é determinada por fatores relacionados diretamente à extensão da doença, mas também à conduta terapêutica utilizada. Gastrectomia sem deixar doença residual e linfadenectomia mais extensa mostraram-se fatores de melhor sobrevida, como já está demonstrado em inúmeros trabalhos.

**Palavras-chave:** câncer gástrico, sobrevida, mortalidade, linfadenectomia.

## ABSTRACT

**Background:** Gastric cancer is the second most common neoplasia in the world, surpassed only by lung cancer. Several factors are implicated in the survival of patients submitted to surgical treatment.

**Objective:** To analyse and validate prognostic factors described in the literature related to surgical treatment of gastric cancer.

**Method:** Data from patients diagnosed with gastric cancer surgically treated at Hospital Governador Celso Ramos and followed up at CEPON-Centro de Pesquisas Oncológicas between January 2001 and December 2010 were retrospectively collected from chart review. Disease-specific, metastasis-free and recurrence-free actuarial survival were calculated by the Kaplan Meyer method. The differences between categorical variables were analysed for significance by the Log Rank test. Multivariate analysis was performed by Cox regression.

**Results:** The analysis was performed in 73 patients. Prognostic factors related to disease specific survival by univariate analysis were tumor location, type of gastrectomy, surgical intent, number of lymph nodes dissected, compromised/resected lymph node ratio, distant metastasis and adjuvant chemoradiation. Some of these factors were also significant in recurrence and metastasis free survival. At multivariate analysis none of these factors remained significant, probably due to the small number of cases analysed.

**Conclusions:** Survival after gastrectomy is directly related to disease extension, but also to the type of therapy utilized. Complete resection and extended lymphadenectomy were shown to be positive prognostic factors, as demonstrated in specialized centers previous literature.

**Key words:** Gastric cancer, survival, mortality, lymphadenectomy.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Estimativas de incidência mundial dos diversos tipos de cânceres, em números absolutos, para o ano de 2008 - IARC/WHO <sup>3</sup> .....	2
<b>Figura 2</b>	Estimativas de mortalidade mundial dos diversos tipos de cânceres, em números absolutos, para o ano de 2008 - IARC/WHO <sup>3</sup> .....	2
<b>Figura 3</b>	Tipo de cânceres mais incidentes estimados para 2010 .....	3
<b>Figura 4</b>	Distribuição das 95 gastrectomias realizadas pela Cirurgia Oncológica .....	15
<b>Figura 5</b>	Distribuição dos pacientes segundo a procedência .....	19
<b>Figura 6</b>	Distribuição dos tipos de gastrectomias .....	21
<b>Figura 7</b>	Distribuição dos focos metastáticos .....	21
<b>Figura 8</b>	Estadiamento segundo TNM 6 .....	23
<b>Figura 9</b>	Estadiamento segundo TNM 7 .....	25
<b>Figura 10</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico.....	28
<b>Figura 11</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da localização do tumor.....	29
<b>Figura 12</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do tipo de gastrectomia .....	29
<b>Figura 13</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do intuito cirúrgico .....	30
<b>Figura 14</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função número de linfonodos ressecados .....	30
<b>Figura 15</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 65 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da razão entre linfonodos comprometidos / ressecados.....	31



<b>Figura 16</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da invasão da parede TNM 6.	31
<b>Figura 17</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da metástase linfonodal TNM 6.....	32
<b>Figura 18</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do estadiamento TNM 6.....	32
<b>Figura 19</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da invasão da parede TNM 7.	33
<b>Figura 20</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da metástase linfonodal TNM 7.....	33
<b>Figura 21</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do estadiamento TNM 7.....	34
<b>Figura 22</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para 25 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico (estádios III e IV – TNM 6) em função do tratamento complementar.....	34
<b>Figura 23</b>	Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da ocorrência de metástase....	35
<b>Figura 24</b>	Curva de sobrevida livre de recidiva local em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico.....	38
<b>Figura 25</b>	Curva de sobrevida livre de recidiva local em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da localização do tumor.....	38
<b>Figura 26</b>	Curva de sobrevida livre de recidiva local em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do intuito cirúrgico.....	39
<b>Figura 27</b>	Curva de sobrevida livre de recidiva local em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da invasão da parede TNM 6.	39
<b>Figura 28</b>	Curva de sobrevida livre de recidiva local em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da metástase linfonodal TNM 6.....	40
<b>Figura 29</b>	Curva de sobrevida livre de recidiva local em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da ocorrência de metástase....	40

<b>Figura 30</b>	Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico.....	43
<b>Figura 31</b>	Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do intuito cirúrgico .....	44
<b>Figura 32</b>	Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 65 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da razão entre linfonodos comprometidos / ressecados.....	44
<b>Figura 33</b>	Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da invasão da parede TNM 6.	45
<b>Figura 34</b>	Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da metástase linfonodal TNM 6 .....	45
<b>Figura 35</b>	Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função estadiamento TNM 6.....	46
<b>Figura 36</b>	Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da invasão da parede TNM 7.	46
<b>Figura 37</b>	Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da metástase linfonodal TNM 6.....	47
<b>Figura 38</b>	Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do estadiamento TNM 7.....	47
<b>Figura 39</b>	Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 25 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do tratamento complementar TNM 6.....	48

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Distribuição por sexo, idade e situação dos pacientes do estudo .....	20
<b>Tabela 2</b>	Distribuição por localização tumoral, tipos histológicos e de gastrectomia e intuito cirúrgico .....	20
<b>Tabela 3</b>	Distribuição por recidiva e metástase .....	21
<b>Tabela 4</b>	Distribuição por Linfonodos Ressecados e Comprometidos.....	21
<b>Tabela 5</b>	Distribuição por radioterapia e quimioterapia .....	23
<b>Tabela 6</b>	Distribuição por invasão de parede (T), metástase linfonodal (N), metástase à distância e estadiamento, segundo TNM 6.....	24
<b>Tabela 7</b>	Distribuição por invasão da parede (T), metástase linfonodal (N), metástase à distância e estadiamento, segundo o TNM 7.....	25
<b>Tabela 8</b>	Sobrevida doença-específica em 2 e 5 anos.....	27
<b>Tabela 9</b>	Sobrevida livre de recidiva local em 2 e 5 anos.....	36
<b>Tabela 10</b>	Sobrevida livre de metástase em 2 e 5 anos.....	42

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**AJCC** – *American Joint Committee on Cancer*

**CEPON** – Centro de Pesquisas Oncológicas

**GIST** – *Gastrintestinal Stromal Tumors*

**GST** – Gastrectomia Subtotal

**GT** – Gastrectomia Total

**HGCR** – Hospital Governador Celso Ramos

**IARC** – *International Agency for Researchon Cancer*

**LNR** – *Lymph Node Ratio*

**JGCA** – *Japanese Gastric Cancer Association*

**MNU** – *N-methyl-N-nitrosourea*

**NR** – *N-Ratio*

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**RR** – Risco Relativo

**SAME** – Serviço de Arquivo Médico Estatístico

**SE** – *Standard Error*

**UICC** – *Union for International Cancer Control*

**WHO** – *World Health Organization*

## SUMÁRIO

<b>FALSA FOLHA DE ROSTO.....</b>	<b>i</b>
<b>FOLHA DE ROSTO.....</b>	<b>ii</b>
<b>DEDICATÓRIA.....</b>	<b>iii</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>iv</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>xi</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....</b>	<b>xii</b>
<b>SUMÁRIO.....</b>	<b>xiii</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1. <i>O câncer gástrico no mundo e no Brasil .....</i>	<i>1</i>
1.2. <i>Fatores protetores e de risco para câncer gástrico .....</i>	<i>4</i>
1.3. <i>Quadro clínico e diagnóstico.....</i>	<i>6</i>
1.4. <i>Aspectos histológicos do câncer gástrico .....</i>	<i>7</i>
1.5. <i>Tratamento cirúrgico do câncer gástrico.....</i>	<i>8</i>
1.6. <i>Linfadenectomia.....</i>	<i>9</i>
1.7. <i>TNM.....</i>	<i>11</i>
1.8. <i>Prognóstico.....</i>	<i>12</i>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
2.1. <i>Objetivos gerais .....</i>	<i>13</i>
2.2. <i>Objetivos específicos.....</i>	<i>13</i>

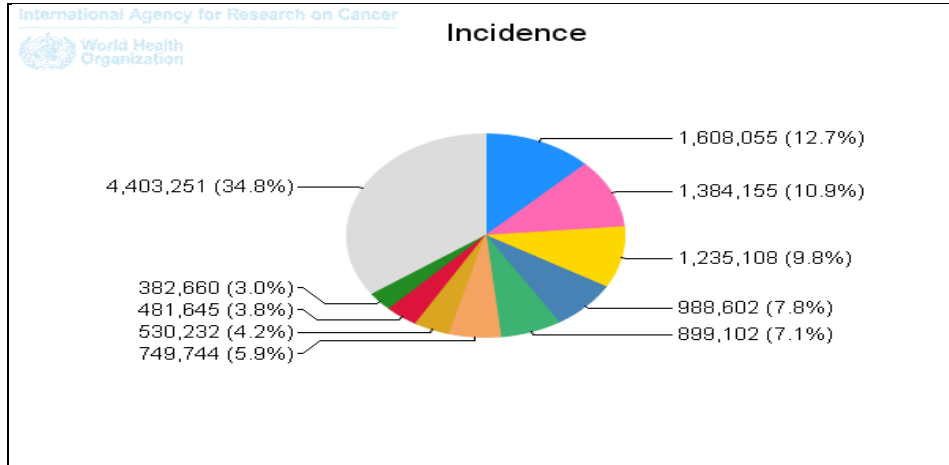
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODO.....</b>	<b>14</b>
3.1. <i>Casuística</i> .....	14
3.1.1. Critérios de inclusão dos pacientes no estudo .....	15
3.1.2. Critérios de exclusão dos pacientes no estudo .....	15
3.2. <i>Método</i> .....	16
3.2.2. Descrição das variáveis.....	16
3.3. <i>Análise estatística</i> .....	17
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
4.1. <i>Análise da sobrevida</i> .....	26
4.1.1. Sobrevida doença-específica.....	26
4.1.2. Sobrevida livre de recidiva local .....	36
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>49</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>59</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>64</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>71</b>

# 1. INTRODUÇÃO

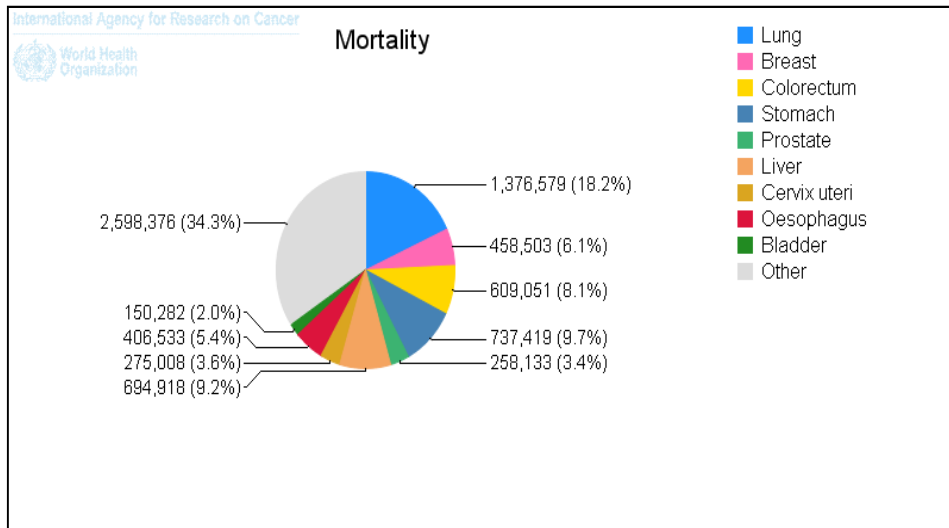
## 1.1. O câncer gástrico no mundo e no Brasil

A incidência do câncer gástrico no mundo vem diminuindo nas últimas décadas, embora com características diferentes conforme a região geográfica, raça e condição socioeconômica. Assim, o câncer gástrico antro-pilórico, distal, é mais comum em países em desenvolvimento, nas populações com piores condições socioeconômicas e entre negros. Por outro lado, os cânceres proximais, acometem populações com melhor status socioeconômico, brancos e em países desenvolvidos<sup>1</sup>. Em estudo realizado em Osaka, a taxa de mortalidade (por 100.000) ajustada para idade para câncer gástrico diminuiu de 84 (1963-65) para 41 (1987-1989) para o sexo masculino e de 41 para 18 para o sexo feminino durante o mesmo período, e a taxa de incidência também ajustada para idade diminuiu, de 108 (1963-65) para 68 (1987-1989) entre os homens e 52 para 30 entre as mulheres, no mesmo período<sup>2</sup>.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as estimativas de incidência do câncer de estômago para 2008 foram de aproximadamente 988.000 casos, representando 7,8% do total. Países de baixo desenvolvimento socioeconômico reúnem cerca de 70% dos casos, com destaque para os países asiáticos, particularmente a China que concentra em torno de 50% dos casos mundiais. É a quarta neoplasia mais incidente, atrás dos cânceres de pulmão, de mama e colo-retal. Por outro lado, o câncer gástrico é a segunda causa de morte, perdendo apenas para o câncer de pulmão. Também foram estimados para 2008, 737 000 mortes por câncer gástrico, perfazendo 9,7% do total de mortes por câncer. A incidência, em geral, é 2 vezes maior nos homens<sup>3</sup>.



**Figura 1-** Estimativas de incidência mundial dos diversos tipos de cânceres, em números absolutos, para o ano de 2008 - IARC/WHO<sup>3</sup>



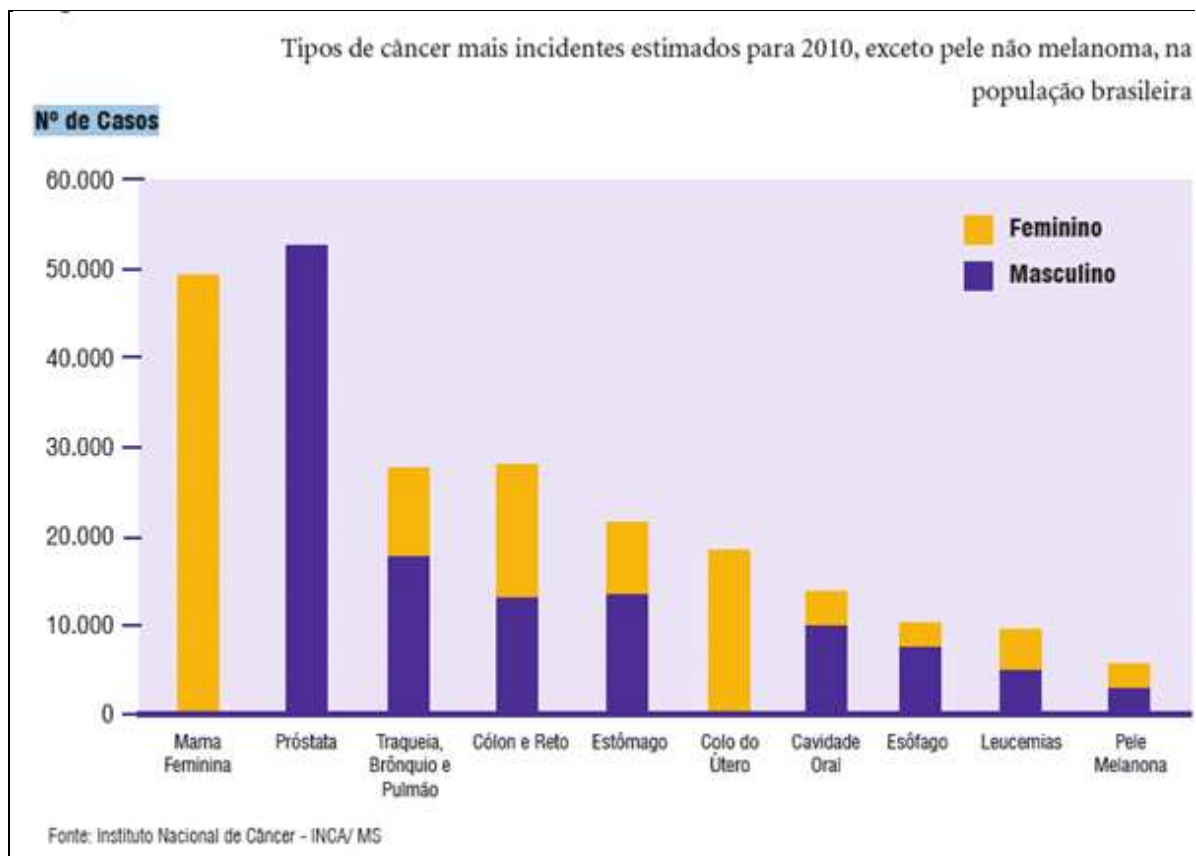
**Figura 2 -** Estimativas de mortalidade mundial dos diversos tipos de cânceres, em números absolutos, para o ano de 2008 - IARC/WHO<sup>3</sup>

Ainda segundo a OMS, o câncer de estômago é o quarto câncer mais incidente entre os homens, sendo precedido pelos cânceres de pulmão, próstata e colo-retal. Entre as mulheres, a neoplasia gástrica ocupa a quinta colocação, atrás dos cânceres de mama, colo-retal, de colo uterino e de pulmão<sup>3</sup>.

No Brasil, as estimativas, para o ano de 2010, são válidas também para o ano de 2011, sendo estimados em 489.270 casos novos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, serão os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada para a América Latina<sup>4</sup>.



Conforme ilustra a Figura 3, os cânceres mais incidentes para 2010/2011 segundo as estimativas, considerando ambos os sexos são: próstata (52.350 casos); mama (49.240 casos); cólon e reto (28.110 casos); traquéia, brônquio e pulmão (27.630 casos) e estômago (21.500 casos). Fazendo a análise da incidência estimada por sexo, temos para o masculino: próstata; traquéia, brônquio e pulmão; estômago; cólon e reto e cânceres da cavidade oral (10.330 casos). Para o sexo feminino os destaques são para o câncer de mama; de colo uterino (18.430 casos); de cólon e reto; de traquéia, brônquio e pulmão; estômago<sup>4</sup>.



**Figura 3** - Tipo de cânceres mais incidentes estimados para 2010

O Ministério da Saúde traçou um perfil das taxas de mortalidade para os 5 principais tipos de cânceres no Brasil para cada sexo entre os anos de 1979 e 2007. Para os homens, os cânceres de traquéia, brônquios e pulmão, próstata e cólon reto, apresentaram um aumento na taxa de mortalidade, o de esôfago, embora apresentando oscilações, teve pouca variação e o câncer de estômago destacou-se pela significativa redução. Entre as mulheres, os cânceres de traquéia, brônquios e pulmão, mama e cólon e reto também se destacaram pelo aumento de suas taxas de mortalidade. O câncer de colo uterino apresentou um discreto decréscimo de

suas taxas, enquanto o câncer gástrico também se caracterizou pela maior redução da mortalidade<sup>5</sup> (anexos 1 e 2).

As taxas brutas de incidência de câncer gástrico estimadas para 2010, que valem também para 2011, para os Estados brasileiros, são maiores para os homens, principalmente no Rio Grande do Sul (16,58%), em Santa Catarina (19,77%), no Paraná (21,02%), em São Paulo (18,38%), no Mato Grosso do Sul (16,54%), no Espírito Santo (19,72%) e no Ceará (17,34%). Para as mulheres, destacam-se o Rio Grande do Sul (9,57%), Santa Catarina (9,00%), Paraná (10,40%), São Paulo (9,34%), Rio de Janeiro (9,60%), Espírito Santo (8,62%) e Ceará (9,94%). Assim, o Estado do Paraná apresenta as maiores taxas brutas estimadas para câncer de Estômago para ambos os sexos<sup>4</sup> (anexos 3 e 4).

Santa Catarina ocupa a segunda posição para o sexo masculino. Em números absolutos, são estimados 900 novos casos de câncer gástrico para o ano de 2011, dos quais 620 são em homens e 280 em mulheres<sup>4</sup>.

## **1.2. Fatores protetores e de risco para câncer gástrico**

A gênese do câncer gástrico está associada a múltiplos fatores, dos quais se pode destacar o consumo de alimentos salgados, defumados, vegetais em conserva, ingestão de nitratos e nitritos nos alimentos, na água de beber e nas carnes preservadas, falta de frutas frescas e vegetais, falta de refrigeração, infecção por *Helicobacter pylori*, hábito de fumar e baixo nível sócio-econômico, gastrite crônica atrófica da mucosa, metaplasia intestinal, anemia perniciosa e gastrectomia parcial por condições benignas, grupo sanguíneo A, história familiar de câncer, síndrome de Lynch II<sup>6</sup>. Discorreremos brevemente sobre alguns desses fatores.

Inúmeros estudos epidemiológicos tentam estabelecer relação entre elementos da dieta e o câncer de estômago. Dentre tais elementos, pode-se citar o sal que, quando em excesso, teria o papel de induzir alteração da mucosa, levando à gastrite crônica e à atrofia da mucosa<sup>6</sup>. Em estudo realizado por Kato, roedores da Mongólia eram tratados com o carcinógeno (N-methyl-N-nitrosourea (MNU)), H. Pylori e solução de cloreto de sódio em diferentes concentrações. Verificou-se a incidência de câncer gástrico em 15% dos roedores tratados

com dieta normal de sal e 33%, 36% e 63% nos grupos de solução de NaCl de 2,5%, de 5% e de 10%<sup>7</sup>. O mecanismo carcinogênico do sal se daria por dois caminhos: o primeiro seria a atuação direta sobre as células da mucosa gástrica, acelerando o processo de proliferação celular. O segundo, indiretamente, pelas alterações na viscosidade do muco protetor e também no tipo de mucina gástrica, facilitando a colonização da mucosa pelo *H. Pylori*<sup>7</sup>.

Os nitritos, nitratos são encontrados na água e nos alimentos em condições naturais, mas também são amplamente utilizados como conservantes alimentares, visando evitar a sua deterioração por microorganismos. No estômago, nitratos e nitritos, após sofrerem reações químicas, podem formar produtos denominados N-nitrosos, como as nitrosaminas com alto poder carcinogênico<sup>6</sup>.

Em contrapartida, outros elementos da dieta parecem apresentar um fator protetor ao câncer gástrico, como sugere o estudo de caso-controle realizado por Nomura, em que uma ingesta maior de vegetais verde-escuros e amarelos apresentou razão de chance de 0,4 quando comparada ao grupo de menor ingesta desses vegetais. O  $\beta$ -caroteno parece ser um dos principais elementos responsáveis pelo papel protetor, juntamente com a vitamina E e o ácido fólico. Esse estudo também demonstrou que entre as frutas, aquelas ricas em vitamina C apresentam um maior fator de proteção ao câncer de estômago<sup>8</sup>. Uma revisão sistemática envolvendo 14 artigos, realizado por Bae et al., encontrou no consumo de frutas cítricas um fator de proteção para o câncer de estômago (RR = 28%; 95% CI = 19%–36%; P < 0.0001)<sup>9</sup>.

Outro elemento que vem recebendo atenção especial como possível fator de risco para o câncer gástrico é o fumo. Uma revisão sistemática envolvendo 42 artigos, comparando fumantes e não fumantes, obteve um RR de 1,62 para os homens (95% CI= 1,50 – 1,75; I2=46%; 18 estudos) e 1,20 para as mulheres (95% CI: 1.01–1.43; I2 = 49.8%; 9 estudos). Além disso, o risco parece ser maior conforme o número de cigarros/dia. Com RR de 1,3 para menor carga tabágica e 1,7 para carga tabágica em torno de 30 cigarros/dia<sup>10</sup>.

A infecção pelo *Helicobacter pylori* também é considerada, atualmente, um fator de risco considerável para a gênese do câncer gástrico. Estima-se que 50% da população mundial esteja infectada pela bactéria<sup>11</sup>. Sua prevalência média para os países desenvolvidos estaria em 35%, enquanto para os países em desenvolvimento alcançaria 85%<sup>12</sup>. A infecção pelo bacilo parece relacionar-se às condições sanitárias, condições de vida e abastecimento de água e esgoto<sup>13</sup>. O *H. pylori* é responsável por provocar um processo inflamatório crônico na mucosa gástrica, sua erosão, gastrite atrófica, lesões pré-cancerígenas que, na idade adulta,

funcionariam como iniciadores neoplásico, associado a outros fatores de risco. Foram caracterizadas cepas do *H. pylori* associadas a maior risco de desenvolvimento de câncer gástrico<sup>13</sup>. Uma meta-análise envolvendo 12 estudos prospectivos, com 1.228 casos de câncer gástrico, obteve como resultado global para a associação entre câncer gástrico e infecção pelo *H. pylori*, de OR 2,36 (IC 95% 1,98 – 2,81). Quando selecionados os casos restritos a câncer de estômago não-cárdia, OR de 2,97 (IC 95% 2,34 – 3,77). Nesse estudo foi determinada maior associação entre câncer gástrico e infecção por *H. pylori* quando a amostra sorológica para *H. pylori* foi coletada 10 anos antes do diagnóstico de câncer gástrico<sup>12</sup>. O *H. pylori* está mais presente em cânceres precoces que nos avançados, pois estes parecem tornar a mucosa gástrica imprópria para sua colonização. Assim, muitos estudos que não estabeleceram a presença da bactéria no processo carcinogênico, é possível que ela já tenha atuado na mucosa e posteriormente desaparecido<sup>13</sup>.

### 1.3. Quadro clínico e diagnóstico

O quadro clínico do câncer gástrico precoce, em geral, é inespecífico. Quando ocorrem sintomas mais sugestivos, é sinal de que o tumor encontra-se em estágio mais avançado. No primeiro caso, quadros dispépticos, intolerância alimentar, náusea e vômito e dor abdominal podem se manifestar, enquanto no segundo, perda de peso, disfagia, dor abdominal, epigastralgia, massa abdominal palpável são sinais e sintomas mais característicos. Outros sintomas como anorexia, anemia, plenitude pós-prandial, hematêmese e/ou melena também podem estar associados,<sup>14, 15</sup>. O exame físico é pobre no câncer gástrico precoce, enquanto no avançado sinais como hepatomegalia nodular, ascite, gânglio de Virchow, prateleira de Blummer e metástase ovariana (tumor de Krukengerg) podem estar presentes<sup>15</sup>.

Alguns sinais e sintomas mostraram-se fatores prognósticos independentes para o câncer gástrico em alguns estudos. A sobrevida em 5 anos variou de 13,5-31% quando considerada a perda de peso, enquanto para a disfagia, a sobrevida para o mesmo período ficou entre 6-7%. A disfagia sugere presença de tumores mais proximais e de cárdia, com prognóstico pior. Por último, na presença de massa abdominal palpável, a sobrevida em 5 anos variou entre 0-20%<sup>14</sup>.

O diagnóstico nos países do ocidente é feito, na maioria dos casos, quando os sinais e sintomas representam doença avançada. No Japão e Coreia, por apresentarem sistema de rastreio para o câncer gástrico, o diagnóstico precoce prevalece, conseguindo, assim, uma sobrevida em 5 anos de até 90%<sup>14</sup>. A endoscopia digestiva alta com biópsia é o padrão ouro no diagnóstico do câncer de estômago. Através dela é possível identificar, geralmente, a localização e o diâmetro do tumor, o tipo histológico, sua distância da cárdia e do piloro, importantes aspectos para o planejamento da conduta operatória<sup>15</sup>.

#### **1.4. Aspectos histológicos do câncer gástrico**

A maioria dos cânceres de estômago são histologicamente classificados como adenocarcinomas, que acomete 90 a 95% dos casos<sup>15</sup>. O adenocarcinoma pode ser classificado, segundo Lauren, em dois subtipos histológicos, o intestinal e o difuso. O de morfologia intestinal vai formar tumores volumosos a partir de estruturas glandulares. Por outro lado, o tipo difuso tende a ter um crescimento infiltrativo, com células pouco coesas. O tipo intestinal apresenta-se como os adenocarcinomas colônicos, que se expandem pela parede com células bem unidas. A forma difusa, em geral, não forma glândulas, mas permeia a mucosa e a parede gástrica através de células isoladas ou formando ninhos e não depende da metaplasia para se originar. Estas células, por produzirem grande quantidade de mucina, acabam empurrando o núcleo da célula para a periferia, dando origem à expressão células “em anel de sinete”. Quando um tumor apresenta mais de 50% de suas células com tais características, é denominado carcinoma com células “em anel de sinete”<sup>16</sup>.

A evolução da mucosa gástrica normal para o padrão intestinal é demorada e bem definida, ocorrendo inicialmente um processo inflamatório, atrofia e a perda da diferenciação celular, enquanto a evolução do tipo difuso apresenta-se de forma mais rápida sem um padrão bem definido<sup>17</sup>.

O tipo intestinal é mais comum em áreas onde o câncer gástrico tem características epidêmicas, sendo mais freqüente em homens e ocorre em faixa etária mais avançada e estaria mais sujeito a fatores de risco ambientais. Já o tipo difuso, pode ocorrer tanto em áreas de alto risco quanto de baixo risco para câncer gástrico e parece ocorrer em proporção semelhante entre homens e mulheres<sup>17</sup>.

### 1.5. Tratamento cirúrgico do câncer gástrico

A ressecção cirúrgica completa é o único tratamento potencialmente curativo para o câncer gástrico<sup>18</sup>. Conforme a localização e extensão do tumor, opta-se pela gastrectomia subtotal ou total.

Deve-se buscar, associada à gastrectomia, margens de ressecção livres de células neoplásicas, eliminação de todos os focos neoplásicos, seja do estômago remanescente ou dos órgãos em continuidade ou adjacentes, mínimas taxas de complicação, melhor qualidade de vida no pós-operatório e menor índice de recidiva<sup>19</sup>.

A gastrectomia subtotal a 3/4 ou a 4/5 (GST) estaria indicada para os tumores localizados no antro gástrico, respeitando-se margem proximal livre de 5-6 cm. Também é utilizada para tumores do corpo distal, desde que uma margem livre de 5 cm possa ser alcançada. E ainda a opção mais adequada para tumores precoces localizados no corpo gástrico, desde que obtenha-se margem livre maior que 2 cm. A margem distal (secção do duodeno) deve ser praticada o mais baixo possível, no mínimo 3 a 4 cm abaixo do piloro. Na gastrectomia subtotal, preconiza-se a reconstrução em Y de Roux, término lateral, por aumentar o reservatório gástrico e evitar a gastrite e esofagite alcalina de refluxo<sup>20</sup>.

A gastrectomia total (GT), por outro lado, estaria indicada quando o tumor localiza-se no terço médio ou proximal, bem como nas situações em que o tumor compromete todo o estômago. Para determinação da margem proximal, teoricamente estariam indicados 5 a 6 cm para neoplasias do tipo intestinal de Lauren e 7 a 8 para o tipo difuso. Na prática, o exame histopatológico de congelação raramente está disponível, fazendo com que a determinação da margem se dê pela avaliação macroscópica transoperatória<sup>19</sup>. Quando, apesar da margem de segurança estar presente, sendo possível a realização de um GST, a gastrectomia total é empregada como método padronizado para o tratamento de todos os casos de câncer gástrico, ela é chamada de gastrectomia total “de princípio”<sup>20</sup>. Esta conduta era indicada para cânceres tipo anel de sinete ou difuso de Lauren, caindo em desuso após a publicação de 2 estudos prospectivos randomizados não mostrando benefício de sobrevida com a sua utilização.

O câncer gástrico precoce, aquele que acomete a mucosa ou submucosa, apresenta uma taxa de metástase linfonodal relativamente baixa, como será apresentado a seguir<sup>21</sup>. Assim, os japoneses propuseram o tratamento do câncer precoce através da endoscopia. As

duas principais técnicas seriam a ressecção endoscópica da mucosa e a dissecação endoscópica da submucosa. Está já está sendo mais utilizada que a primeira, visto que mucosectomia, como ficou erroneamente consagrada à ressecção endoscópica da mucosa, visto que parte da submucosa também é ressecada, apresentou taxa maior de recorrência, particularmente nos casos em que o tumor apresentava-se com mais de 20 mm<sup>22</sup>. Tais técnicas apresentam, no Japão, sobrevida de em acima de 95%<sup>21</sup>.

Quando o tratamento cirúrgico visa a eliminar todos os focos de doença, a cirurgia é dita curativa. Por outro lado, quando a doença já está em estadio avançado, impossibilitando a ressecção completa ou na presença de doença à distância, de carcinomatose peritoneal, ascite com células malignas, presença de nódulos metastáticos supraclaviculares, comprometimento de vasos vitais, a cirurgia curativa fica inviabilizada, sendo denominada paliativa. Assim ela pode ter por finalidade desobstruir o trânsito alimentar, retirar um foco hemorrágico e melhorar a qualidade de vida<sup>20</sup>. A reconstrução mais utilizada é também o Y de Roux.

## **1.6. Linfadenectomia**

Um tema bastante discutido relacionado ao câncer gástrico é a linfadenectomia associada à gastrectomia. Sabe-se que com a evolução da invasão da parede gástrica pelo tumor o risco de metástase linfonodal aumenta significativamente. Estudos demonstram que o comprometimento linfonodal está presente em 2-3% dos pacientes com tumores restritos à mucosa, elevando-se para 16,6-20% em tumores que acometem a submucosa<sup>20, 23</sup>. As duas principais classificações do câncer gástrico, a japonesa e a americana, diferem quanto ao estadiamento linfonodal. A Associação Japonesa de Câncer Gástrico (JGCA) dividiu os linfonodos associados ao estômago em diversas estações linfonodais. São 6 estações linfonodais N1 (linfonodos Perigástricos) e, outras 6, N2 (linfonodos ao longo das artérias gástrica esquerda, hepática comum e esplênica e aqueles localizados em torno do tronco celíaco). A linfadenectomia é dita D1, quando são ressecados os linfonodos de N1 e é dita D2, quando são ressecados aqueles de N1 e N2. A linfadenectomia D2 também é dita ampliada ou estendida<sup>24</sup>. Conforme a localização do tumor, determinadas estações serão ressecadas. O estadiamento linfonodal para os japoneses vai depender das estações comprometidas. Por outro lado, para a AJCC, o estadiamento linfonodal vai depender do número de linfonodos

comprometidos, sugerindo que a linfadenectomia compreenda pelo menos 15 linfonodos<sup>20, 25</sup>. Após o Japão atribuir a melhora da sobrevida de seus pacientes à linfadenectomia ampliada, com taxas de morbi-mortalidade aceitáveis para tais procedimentos, estudos desenvolvidos em outros centros de pesquisa do ocidente não conseguiram alcançar os mesmos resultados<sup>26</sup>.<sup>27</sup> A discussão quanto ao tipo de linfadenectomia tornou-se ainda mais tensa após publicação nos anos de 1995 e 1996 na Holanda e no Reino Unido, respectivamente, de resultados divergentes aos japoneses, ou seja, a ressecção ampliada não resultou em melhora na sobrevida e, além disso, detectou-se uma maior morbi-mortalidade relacionada a tal procedimento cirúrgico<sup>24, 27, 28</sup>.

Diante da controvérsia quanto aos benefícios da linfadenectomia D2, diversos estudos tentam estabelecer variáveis específicas que venham orientar os procedimentos cirúrgicos associados à linfadenectomia estendida, vislumbrando uma melhora na sobrevida e uma redução da letalidade e complicações pós-cirúrgicas. Constatou-se que a ressecção da cauda do pâncreas e a esplenectomia deve ser evitada nas linfadenectomias ampliadas, a menos que haja infiltração tumoral, pois é um fator associado ao aumento da morbi-mortalidade. Esta também está associada às ressecções totais do estômago<sup>24, 26</sup>.

Outros estudos comparando linfadenectomias D1 e D2 sugerem que a D2 permite um estadiamento mais preciso da neoplasia. A ressecção de linfonodos limitada às estações N1 pode levar ao subestadiamento caso já tenha havido metástase a linfonodos localizados além dessas estações. O subestadiamento implica um falso prognóstico mais favorável ao paciente além de prejudicar a conduta mais adequada para o caso. Surge assim o conceito de migração de estágio relacionado à linfadenectomia D2<sup>29</sup>.

O número de linfonodos comprometidos também pode ser considerado uma variável para avaliação da sobrevida de pacientes com câncer gástrico quando forem examinados mais de 15 linfonodos<sup>29</sup>. O comprometimento dos linfonodos está diretamente relacionado à infiltração do tumor na parede gástrica. Quanto mais infiltrado e difuso o tumor, maior número de linfonodos deve estar acometido. Assim, a relação entre o número de linfonodos ressecados e o número de comprometidos representa um dos melhores fatores de prognóstico para as cirurgias curativas de câncer gástrico<sup>30, 31</sup>.

O número de linfonodos examinados foi considerado fator de prognóstico independente em um estudo envolvendo 3.814 pacientes gastrectomizados. Divididos em 4 grupos (T1/2N0, T3N0, T1/2N1 e T3N1), todos apresentaram aumento da sobrevida à medida



que o número de linfonodos ressecados aumentou de 10 a 40, particularmente acima de 20 ou 25. Verificou-se, também, que 1 linfonodo comprometido foi encontrado para cada aumento de 5 linfonodos ressecados<sup>32</sup>. Assim, a categoria N foi influenciada de forma mais significativa pela extensão da linfadenectomia, que a própria relação entre linfonodos comprometidos e linfonodos ressecados<sup>31</sup>.

## 1.7. TNM

O sistema de classificação dos tumores malignos tem por finalidade agrupar os casos de câncer segundo critérios estabelecidos internacionalmente. São os chamados estadios. Verificou-se que indivíduos com o mesmo tipo de câncer podiam evoluir de maneira distinta, necessitando de terapêuticas diferenciadas. Assim o propósito de se estabelecer uma linguagem única na classificação dos cânceres pela extensão da doença, é possibilitar comparações experimentais clínicas sem ambigüidade<sup>33</sup>.

O sistema TNM prioriza a classificação por extensão anatômica da doença, determinada clínica e histopatologicamente (quando possível). Ao se deparar com um caso de câncer, o clínico deve fazer uma avaliação do prognóstico e decidir qual o tratamento mais efetivo a ser realizado. Para tal, faz-se necessário uma análise objetiva da extensão anatômica da doença<sup>33</sup>. A classificação TNM do adenocarcinoma gástrico encontra-se nos anexos 5 e 6.

Em 2002 a UICC/AJCC lançaram o TNM 6 e, em 2010, foi apresentada a nova orientação de classificação dos tumores

As principais mudanças apontadas para o câncer gástrico foram:<sup>34</sup>

- Os tumores da junção esofagogástrica, ou que ocorram no estômago, a menos de 5 centímetros da junção esofagogástrica, mas que a invadem, são classificados através do sistema TNM como carcinoma de esôfago. O sistema de estadiamento revisado do câncer gástrico aplica-se aos tumores originados no estômago mais distal e tumores originados nos primeiros 5 cm, mas que não atravessam a junção esofagogástrica;
- A categoria T passou a seguir o padrão das categorias do esôfago e do intestino, com T2 definido como um tumor que invade a muscular própria e T3

definido como um tumor que invade o tecido conjuntivo subseroso. T4 é agora definido como um tumor que invade o (peritônio visceral) serosa ou estruturas adjacentes;

- A categoria T1 foi subdividida em T1a (invasão da lâmina própria e muscular mucosa) e T1b (invasão de submucosa) para facilitar os esforços de coleta de dados;
- Categorias N foram modificados, com o N1 = 1-2 linfonodos positivos, N2 = 3-6 linfonodos positivos, e N3 = 7 ou mais linfonodos positivos;
- Citologia peritoneal positiva é classificada como doença metastática (M1).

## 1.8. Prognóstico

Diversos fatores estariam relacionados ao prognóstico do câncer gástrico. Os mecanismos de ação de muitos desses fatores ainda não foram bem esclarecidos. A idade, seja pelo comprometimento das funções orgânica e imunológica e morbidade/mortalidade operatória parece constituir um fator relevante, particularmente em idades acima de 70 anos. Tumores proximais tendem a ter pior prognóstico provavelmente porque a rede linfática local predispõe a disseminação precoce da células tumorais. Ressecções com doença residual, margens comprometidas, apresentam sobrevida diminuída. Embora haja controvérsias, linfadenectomias D2 aumentam a sobrevida em 15 a 30%<sup>20</sup>. O estadiamento TNM é um forte preditor de prognóstico. Conforme trabalho da AJCC<sup>[25]</sup>, já com o novo estadiamento TNM, a sobrevida em 5 anos para o estadiamento IA foi de 70,8%, IB, 57,4%, IIA, 45,5%, IIB, 32,8%, IIIA, 19,8%, IIIB, 14,0%, IIIC, 9,2% e IV, 4%, demonstrando o forte impacto na sobrevida quando diagnóstico ocorre em estadios mais avançados. Outro fator prognóstico é o comprometimento linfonodal, conforme trabalho de Kesley *et al.* a sobrevida em 5 anos para pacientes N0 foi de 84%, N1, 51%, N2, 47% e N3 de 18%<sup>25</sup>. A razão entre o número de linfonodos comprometidos e o número de linfonodos ressecados também está sendo usado como uma forma de prever o prognóstico dos doentes com câncer gástrico. Segundo estudo de Liu C. *et al.*, a sobrevida em cinco anos para uma taxa de comprometimento linfonodal de 0%, foi de 78%, entre 1 e 39%, sobrevida de 61%, entre 40 e 80%, 25%, para comprometimento de mais de 80%, a sobrevida foi de 0%<sup>31</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivos gerais**

- Analisar a sobrevida dos pacientes submetidos à gastrectomia curativa com linfadenectomia D2 e validar variáveis relacionadas ao prognóstico desses pacientes.

### **2.2. Objetivos específicos**

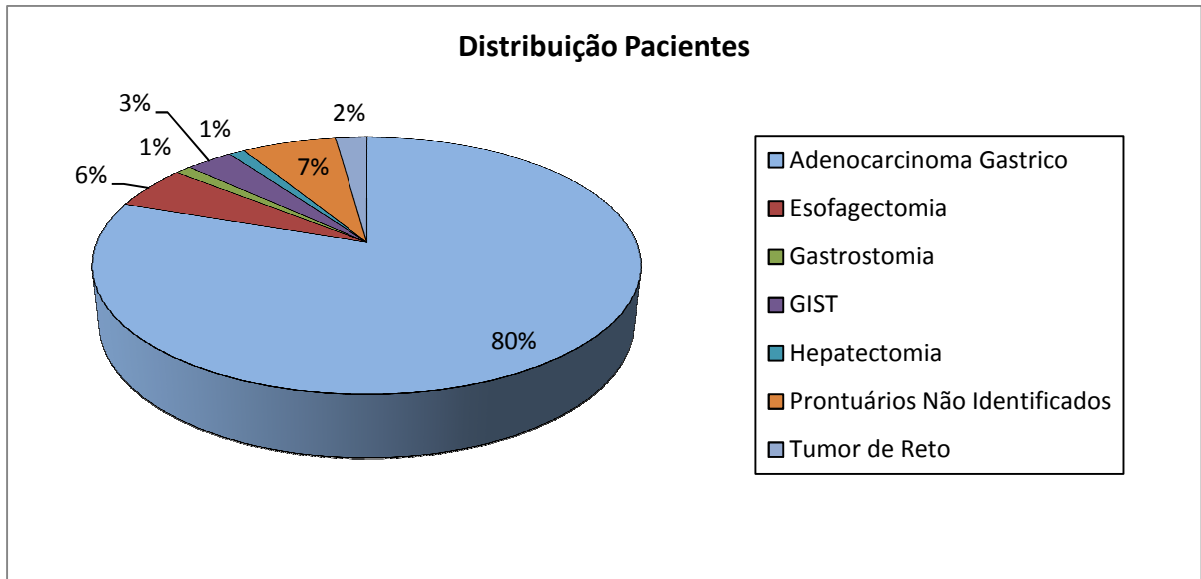
- Estadiar os pacientes do estudo segundo a classificação TNM, traçando o perfil dos pacientes com câncer gástrico que procuraram o serviço de oncologia cirúrgica do CEPON;
- Identificar o tipo de linfadenectomia associada às gastrectomias no serviço de saúde em estudo;
- Analisar a sobrevida dos pacientes submetidos à linfadenectomia ampliada;
- Validar variáveis associadas à sobrevida desses pacientes.

### 3. CASUÍSTICA E MÉTODO

#### 3.1. Casuística

Foram estudados 73 pacientes submetidos à gastrectomia (subtotal ou total) por adenocarcinoma gástrico no Hospital Governador Celso Ramos – HGCR e que fizeram acompanhamento posterior no Centro de Pesquisas Oncológicas – CEPON. A identificação inicial dos pacientes gastrectomizados se deu pela análise dos mapas cirúrgicos, junto à Secretaria do Centro Cirúrgico do HGCR, entre o período de Janeiro de 2001 de dezembro de 2010. Posteriormente, identificaram-se, no Serviço de Arquivo Médico Estatístico (SAME) do CEPON, os prontuários dos referidos pacientes para efetuação da coleta de dados. Houve necessidade de, em alguns casos, recorrer aos prontuários do HGCR, para complementar as informações ausentes nos prontuários do CEPON.

Identificaram-se 251 gastrectomias realizadas no referido período. Desse montante, 156 (62,1%) gastrectomias foram realizadas pela equipe da Cirurgia Geral e 95 (37,9%) pela Cirurgia Oncológica do CEPON, que efetua suas cirurgias no HGCR. Das 95 gastrectomias identificadas pelos mapas cirúrgicos e realizadas pela equipe de Cirurgia Oncológica, verificou-se, quando da análise dos prontuários no CEPON, que, 5 delas, na verdade, foram esofagectomias, 2 foram ressecção de tumor de reto e 1 hepatectomia. Outros 3 casos eram de GIST e 1 caso foi uma gastrostomia. Para outros 6 pacientes submetidos à gastrectomia no HGCR, não foram localizados seus prontuários no SAME do CEPON ou o prontuário havia sido aberto, mas não havia consulta de acompanhamento. Assim, compuseram a população desse estudo 73 pacientes com diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico, com acompanhamento posterior à cirurgia junto CEPON (Figura 4).



**Figura 4** - Distribuição das 95 gastrectomias realizadas pela Cirurgia Oncológica

### 3.1.1. Critérios de inclusão dos pacientes no estudo

A inclusão dos pacientes no estudo respeitou os seguintes critérios:

- Portadores de adenocarcinoma gástrico confirmados pelo laudo anátomo-patológico;
- Pacientes submetidos à gastrectomia pela equipe de Cirurgia Oncológica do HGCR;
- Pacientes que realizaram a cirurgia no HGCR, abriram prontuário no CEPON, e compareceram em pelo menos uma consulta de acompanhamento.

### 3.1.2. Critérios de exclusão dos pacientes no estudo

A exclusão dos pacientes no estudo respeitou os seguintes critérios:

- Pacientes com outros tipos de cânceres gástricos, como linfomas, leiomiomas, sarcomas, tumores carcinóides, tumores estromais (GIST);
- As gastrectomias realizadas pela equipe de Cirurgia Geral;

- Pacientes que não dispunham de prontuários no CEPON ou que dispunham, mas não apresentavam nenhuma consulta de acompanhamento.

### 3.2. Método

O projeto do presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do CEPON, sob Protocolo de Pesquisa N° 014/2010, em 02 de julho de 2010.

A obtenção dos dados do presente estudo retrospectivo, se deu pela análise dos prontuários dos pacientes submetidos à gastrectomia por câncer gástrico no HGCR e que apresentavam consultas de seguimento na Cirurgia Oncológica do CEPON. A revisão dos prontuários teve como objetivo coletar informações referentes: à situação, à idade, ao sexo, à localização do tumor, ao tipo histológico, ao tipo de gastrectomia, ao intuito cirúrgico, aos linfonodos, à invasão da parede, à metástase linfonodal, à quimioterapia, à radioterapia, às datas de diagnóstico, de cirurgia, de recidiva, de metástase, do óbito ou da última visita (apêndice).

#### 3.2.1. Variáveis estudadas

As variáveis estudadas permitiram traçar um perfil dos pacientes com adenocarcinoma gástrico em acompanhamento na Cirurgia Oncológica do CEPON e tentar estabelecer fatores prognósticos relacionados à sobrevida desses pacientes.

#### 3.2.2. Descrição das variáveis

- **Procedência:** Cidades de origem dos pacientes.
- **Idade:** menor e maior ou igual a 70 anos.
- **Sexo:** masculino e feminino.
- **Situação:** paciente vivo ou ido a óbito.

- **Localização do tumor:** região(ões) gástrica(s) com comprometimento direto pelo tumor, conforme descrição do anátomo-patológico: cárdia, corpo, antro, antro / corpo, corpo / fundo, antro / corpo / fundo.
- **Tipo histológico:** intestinal e difuso, segundo a classificação de Lauren.
- **Tipo de gastrectomia:** subtotal ou total.
- **Intuito cirúrgico:** R0 – Quando alcança ressecção completa do tumor ou ausência de tumor residual, microscópica e macroscopicamente; R1 – quando identificado tumor residual à microscopia; R2 – quando, macroscopicamente, não se consegue ressecar todo o tumor<sup>35</sup>.
- **Linfadenectomia:** acima e abaixo de 25 linfonodos ressecados.
- **Razão entre linfonodos metastáticos e ressecados:** acima e abaixo de 25%.
- **Invasão da parede:** conforme o TNM 6 e 7 (anexo 5 e 6).
- **Comprometimento linfonodal:** conforme o TNM 6 e 7 (anexo 5 e 6).
- **Estadiamento:** conforme o TNM 6 e 7 (anexo 5 e 6).
- **Quimioterapia:** realização de quimioterapia adjuvante no decorrer do acompanhamento.
- **Radioterapia:** realização de radioterapia no decorrer do acompanhamento.
- **Recidiva:** recorrência do tumor local no decorrer do acompanhamento.
- **Metástase:** recorrência da doença à distância.

### 3.3. Análise estatística

Foi utilizado o programa estatístico SPSS 18.0 *for Windows* para a digitação e análise estatística dos dados.

Para análise do prognóstico, o tempo de sobrevida livre de recidiva local foi calculado a partir da data do tratamento cirúrgico até a data de recidiva ou da última visita de acompanhamento, quando não houve recidiva. O tempo de sobrevida livre de metástase foi calculado como sendo o período entre a gastrectomia e a data de ocorrência da primeira metástase, detectada por exame de imagem ou data do último seguimento para os casos que não apresentaram metástase. O tempo de sobrevida doença específica (ou específica por câncer) foi calculado como o período entre a cirurgia e a data de ocorrência do óbito,

decorrente da doença ou a data da última visita (para os pacientes vivos ou que faleceram por causa não decorrente da doença)

A sobrevida estimada foi calculada pelo método de Kaplan-Meier e a comparação das curvas por meio de teste de *Log-rank*. O modelo de regressão de Cox foi utilizado para o cálculo das *hazard ratios* para recidiva local, metástase à distância e sobrevida doença-específica. A técnica de *Stepwise forward* foi utilizada para a construção do modelo multivariado. Para análise multivariada, foram utilizadas apenas as variáveis que atingiram significância estatística ( $p < 0,05$ ) na análise univariada.

Os critérios de censura para a curva de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier ou para utilização da regressão de Cox foram:

No cálculo de sobrevida livre de recidiva – pacientes sem recorrência da doença até a data da última visita;

No cálculo de sobrevida livre de metástases – pacientes sem metástases até a data da última visita;

No cálculo de sobrevida específica por câncer – pacientes vivos na data da última visita ou pacientes que foram a óbito e cuja *causa mortis* não foi relacionada ao câncer.

Todas as variáveis foram analisadas quanto a sua importância em relação ao prognóstico para sobrevida livre de recidiva local, sobrevida livre de metástases e sobrevida específica.

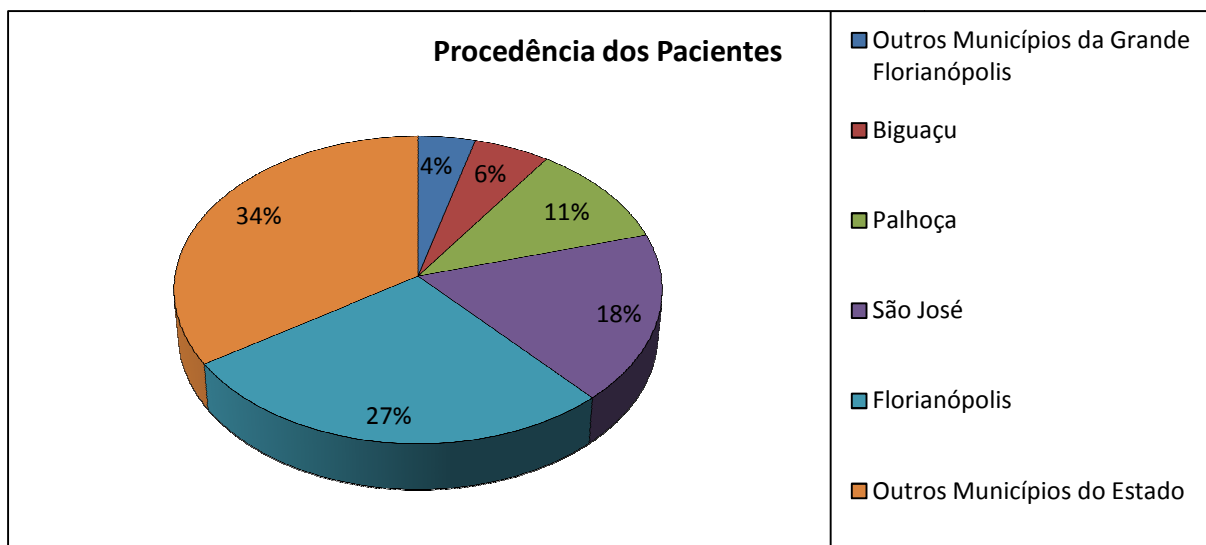
Pacientes que apresentavam data da última visita há mais de 2 anos e que eram considerados como ativos (em seguimento) pelo SAME, participaram da curva de sobrevida até a data da última visita, sendo classificados como censura.

Optou-se por efetuar a simplificação dos números, utilizando técnicas padronizadas de arredondamento com eliminação de casas decimais para os valores referentes a frequências. A significância estatística foi determinada para um valor de  $p < 0,05$ .



#### 4. RESULTADOS

A Figura 5 apresenta a procedência dos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica. Nota-se que 48 (66%) deles são oriundos da Grande Florianópolis, enquanto outros 25 (34%) são provenientes de diversos locais do Estado. Os municípios com maior número de casos foram: Florianópolis 20 (27%), São José 13 (18%), Palhoça 8 (11%) e Biguaçu 4 (6%) casos. Outros 3 municípios da Grande Florianópolis apresentaram 3 (4%) casos (Angelina, Garopaba e Santo Amaro da Imperatriz). As cidades de procedência dos demais 25 pacientes foram: Brusque (1), Caçador (1), Canoinhas (1), Concórdia (1), Fraiburgo (1), Ibirama (1), Içara (1), Imaruí (1), Imbituba (2), Itapema (2), Ituporanga (1), Jacinto Machado (1), Jaraguá do Sul (2), Lebon Régis (1), Luzerna (1), Salto Veloso (1), São Joaquim (1), Tubarão (2), Videira (2) e Xanxerê (1).



**Figura 5** - Distribuição dos pacientes segundo a procedência

Dos pacientes selecionados, 40 (54,8%) deles são do sexo masculino, enquanto 33 (45,2%), do feminino. A média de idade foi de 59,9 anos, variando entre 34 e 92 anos. Os pacientes gastrectomizados com idade maior ou igual a 70 anos foram 19 (26,0%) e com menos de 60 anos 32 (43,8%). Dos pacientes do estudo, 33 (45,2%) foram a óbito e os outros 40 (54,8%) apresentavam-se vivos ou houve perda de seguimento (Tabela 1). Dos pacientes mortos, 32 (48,8%) morreram pelo câncer gástrico, e 1 (1,4%), por outras causas.

**Tabela 1** - Distribuição por sexo, idade e situação dos pacientes do estudo

Variáveis	Atributos
<b>Sexo n° (%)</b>	<b>N = 73</b>
Masculino	40 (54,8)
Feminino	33 (45,2)
<b>Idade</b>	<b>N = 73</b>
Média (mínima – máxima)	59,9 (34 – 92)
< 70 anos	54 (74,0)
≥ 70 anos	19 (26,0)
<b>Situação n° (%)</b>	<b>N = 73</b>
Vivos ou perda de seguimento	40 (54,8)
Óbitos	33 (45,2)

Para o período analisado, 36 (49,3%) apresentavam-se vivos e 4 (5,5%) apresentaram perda de seguimento.

A região anatômica mais acometida pelo adenocarcinoma gástrico foi o antro, com 41 (56,2%) casos, seguida pela cárdia, 10 (13,7%) casos e pelo corpo 9 (12,3%) casos. Mais de uma região foi comprometida pelo tumor em 13 (17,8%) pacientes. O tipo histológico difuso prevaleceu no grupo estudado, atingindo 45 (62,5%) pacientes. O tipo intestinal ocorreu em 27 (37,5%) pacientes. A gastrectomia subtotal foi a mais efetuada, em 40 (54,8%) cirurgias, enquanto a total em 33 (45,2%) (Figura 6). Conseguiu-se efetuar cirurgias curativas, ressecção R0, em 55 (75,3%) casos. A cirurgia com tumor residual ocorreu em 18 (24,7%) casos (Tabela 2).

**Tabela 2** - Distribuição por localização tumoral, tipos histológicos e de gastrectomia e intuito cirúrgico

Variáveis	Atributos
<b>Localização do Tumor n° (%)</b>	<b>N = 73</b>
Cárdia	10 (13,7)
Corpo	9 (12,3)
Antro	41 (56,2)
Antro / Corpo	7 (9,6)
Corpo / Fundo	3 (4,1)
Antro / Corpo / Fundo	3 (4,1)
<b>Tipo Histológico n° (%)</b>	<b>N = 72</b>
Intestinal	27 (37,5)
Difuso	45 (62,5)
<b>Tipo de Gastrectomia n° (%)</b>	<b>N = 73</b>
Subtotal	40 (54,8)
Total	33 (45,2)
<b>Intuito Cirúrgico n° (%)</b>	<b>N = 73</b>
R1 / R2	18 (24,7)
R0	55 (75,3)

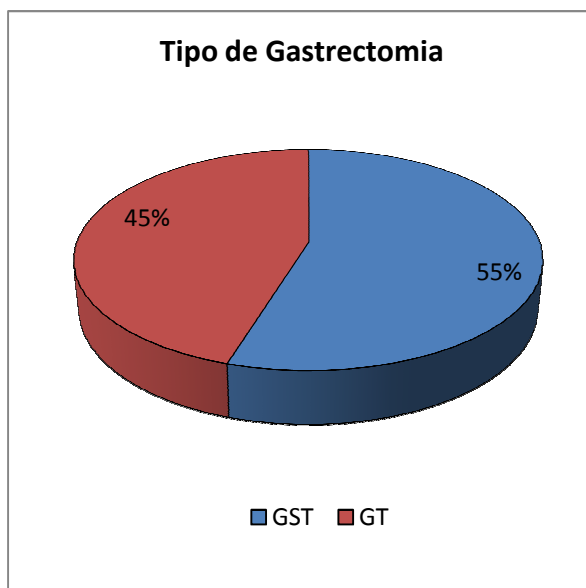
Ocorreu recidiva em 7 (9,6%) pacientes, cujas localizações foram: esôfago distal (4), coto gástrico (2), e anastomose esôfago-jejunal (1). Não houve recidiva em 66 (90,4%)

pacientes. A metástase foi identificada em 18 (24,7%) pacientes, enquanto 55 (75,3%) não a apresentaram (Tabela 3). O mesmo paciente pode ter sido acometido por mais de um foco metastático (Figura 7).

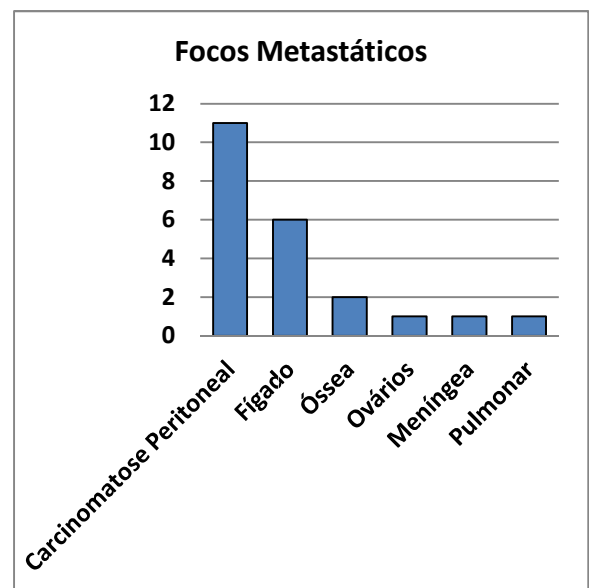
**Tabela 3** - Distribuição por recidiva e metástase

Variáveis	Atributos
<b>Recidiva n° (%)</b>	<b>N = 73</b>
Sim	7 (9,6)
Não	66 (90,4)
<b>Metástase n° (%)</b>	<b>N = 73</b>
Sim	18 (24,7)
Não	55 (75,3)

O número médio de linfonodos ressecados foi de 20,26 linfonodos, em 70 pacientes, visto que 3 paciente não apresentavam especificação do número de linfonodos ressecados. Em 25 (35,7%) pacientes foi efetuada linfadenectomia com 25 ou mais linfonodos ressecados. Em outros 45 (64,3%) a linfadenectomia foi de menos de 25 (64,3%). O número médio de linfonodos comprometidos foi de 5,1 (Tabela 4).



**Figura 6** - Distribuição dos tipos de gastrectomias



**Figura 7** - Distribuição dos focos metastáticos

**Tabela 4** - Distribuição por Linfonodos Ressecados e Comprometidos

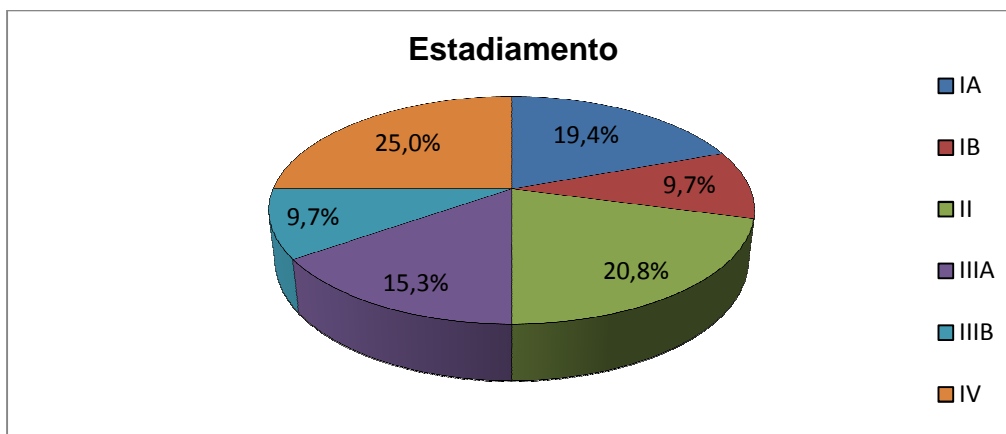
Variáveis	Atributos
<b>Linfonodos Ressecados n° (%)</b>	<b>N = 70</b>
Média (mínimo – máximo)	20,26 (0 – 59)
Mediana	18
< 25 Linfonodos	45 (64,3)
≥ 25 Linfonodos	25 (35,7)
<b>Linfonodos Comprometidos n° (%)</b>	<b>N = 70</b>
Média (mínimo – máximo)	5,1 (0 – 36)

Tratamento complementar à cirurgia foi utilizado em alguns pacientes através da quimioterapia e da radioterapia. Quimioterapia e radioterapia foram utilizadas isoladamente em 13 (17,8%) e 2 (2,7%) casos, respectivamente, enquanto a associação de ambas foi aplicada a 19 (26,1%). 39 (53,4%) pacientes não fizeram uso de nenhuma modalidade de tratamento complementar (Tabela 5).

**Tabela 5 - Distribuição por radioterapia e quimioterapia**

Variáveis	Atributos
<b>Tratamento Complementar n° (%)</b>	<b>N = 73</b>
Não	39 (53,4)
Apenas Quimioterapia	13 (17,8)
Apenas Radioterapia	2 (2,7)
Quimioterapia + Radioterapia	19 (26,1)

A Tabela 6 refere-se à invasão da parede, à metástase linfonodal, à metástase à distância e ao estadiamento segundo as diretrizes da *AJCC Cancer Staging Manual 6th Ed*<sup>36</sup>. A análise da invasão da parede demonstrou que 14 (19,2%) dos pacientes foram classificados com T1, T2, 17 (23,3%), T3, 32 (43,8%) e T4, 10 (13,7%). Não houve acometimento linfonodal em 32 (44,4%). Foram classificados como N1, 23 (31,9%), N2, 6 (8,3%) e N3, 11 (15,3%). Para essa análise, um caso foi excluído pelo fato de o laudo anátomo-patológico não fazer referência aos linfonodos. Em 2 casos, o laudo do anátomo-patológico fazia referência a “massas confluentes de linfonodos comprometidos”. Nesta situação, decidiu-se classificá-los como N3. O estadiamento classificou como IA, 14 (19,4%) casos, IB, 7 (9,7%) e II, 15 (20,8%). Foram estadiados como IIIA, IIIB e IV, 11 (15,3%), 7 (9,7%) e 18 (25,0%), respectivamente (Figura 8).



**Figura 8 - Estadiamento segundo TNM 6**

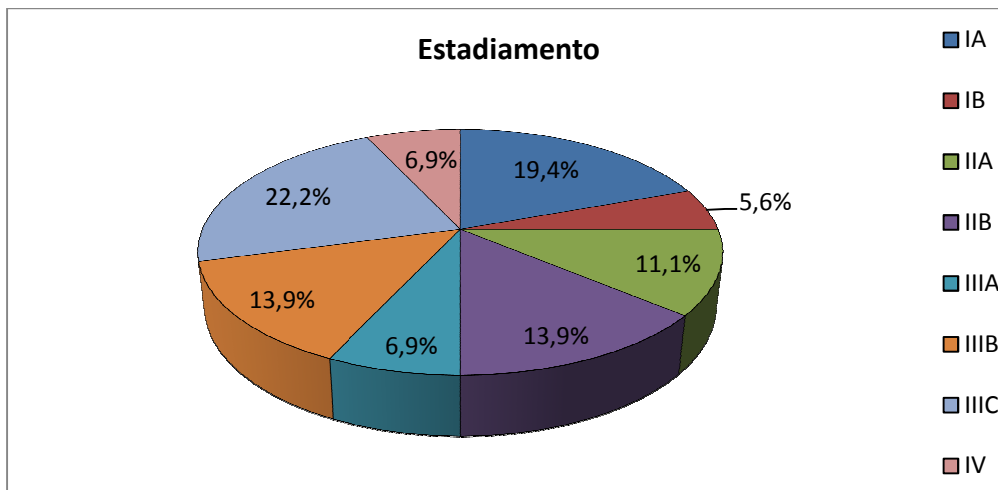
**Tabela 6** - Distribuição por invasão de parede (T), metástase linfonodal (N), metástase à distância e estadiamento, segundo TNM 6

Variáveis	Atributos	
<b>Invasão da Parede n° (%)</b>	<b>N = 73</b>	<b>% acumulada</b>
T1	14 (19,2)	19,2
T2	17 (23,3)	42,5
T3	32 (43,8)	86,3
T4	10 (13,7)	100,0
<b>Metástase Linfonodal n° (%)</b>	<b>N = 72</b>	
N0	32 (44,4)	
N1	23 (31,9)	
N2	6 (8,3)	
N3	11 (15,3)	
<b>Metástase à Distância à Cirurgia n° (%)</b>	<b>N = 73</b>	
M0	67 (91,8)	
M1	6 (8,2)	
<b>Estadiamento n° (%)</b>	<b>N = 72</b>	<b>% acumulada</b>
IA	14 (19,4)	19,4
IB	7 (9,7)	29,2
II	15 (20,8)	50,0
IIIA	11 (15,3)	65,3
IIIB	7 (9,7)	75,0
IV	18 (25,0)	100,0

A Tabela 7 apresenta as informações para invasão da parede, metástase linfonodal, metástase à distância e estadiamento segundo as diretrizes da *AJCC Cancer Staging Manual 7th Ed*<sup>42</sup>. A análise da invasão da parede demonstrou que 41 (56,2%) pacientes apresentavam-se à cirurgia com o tumor penetrando na serosa (45,2%) ou acometendo estruturas adjacentes. Apenas em 19,1% dos casos a infiltração do tumor restringia-se às estruturas gástricas mais superficiais da mucosa - invasão da lâmina própria ou muscular mucosa - (12,3%) e a submucosa (6,8%). O acometimento linfonodal estava ausente em 32 (44,4%) pacientes. A doença metastática à distância estava ausente em 67 (91,8%) pacientes à cirurgia, porém, considerando todo período de acompanhamento, 18 pacientes apresentaram Metástase à distância. Quanto ao estadiamento, 14 (19,4%) pacientes foram classificados no estadio IA, 4 (5,6%), no IB, 8 (11,1%), no IIA, 10 (13,9%) no IIB. Para o estadio IIIA, foram estadiados 5 (6,9%), para o IIIB, 10 (13,9%) e para o IIIC (22,2%). 5 (6,9%) foram estadiados como IV (Figura 9).

**Tabela 7** - Distribuição por invasão da parede (T), metástase linfonodal (N), metástase à distância e estadiamento, segundo o TNM 7

Variáveis	Atributos	
<b>Invasão da Parede n° (%)</b>	<b>N = 73</b>	<b>% acumulada</b>
T1a	9 (12,3)	12,3
T1b	5 (6,8)	19,1
T2	11 (15,0)	34,1
T3	6 (8,2)	42,4
T4a	32 (43,8)	86,3
T4b	10 (13,7)	100
<b>Metástase Linfonodal n° (%)</b>	<b>N = 72</b>	
N0	32 (44,4)	
N1	11 (15,3)	
N2	9 (12,5)	
N3	20 (27,8)	
<b>Metástase à Distância à Cirurgia n° (%)</b>	<b>N = 73</b>	
M0	67 (91,8)	
M1	6 (8,2)	
<b>Metástase durante Acompanhamento n° (%)</b>	<b>N = 73</b>	
M0	55 (75,3)	
M1	18 (24,7)	
<b>Estadiamento n° (%)</b>	<b>N = 72</b>	<b>% acumulada</b>
IA	14 (19,4)	19,4
IB	4 (5,6)	25,0
IIA	8 (11,1)	36,1
IIB	10 (13,9)	50,0
IIIA	5 (6,9)	56,9
IIIB	10 (13,9)	70,8
IIIC	16 (22,2)	93,1
IV	5 (6,9)	100,0



**Figura 9** - Estadiamento segundo TNM 7

#### 4.1. Análise da sobrevida

Foi feita a análise de sobrevida relacionada à morte pelo câncer (sobrevida doença-específica) e aos períodos livres de recidiva local e de metástase. O período de seguimento foi calculado a partir da data de realização da cirurgia, variando entre 0,5 e 77,7 meses. A média foi de 26,3 meses e a mediana de 19,1 meses.

##### 4.1.1. Sobrevida doença-específica

O óbito pelo tumor ocorreu em 32 (43,8%) pacientes e, 1 (1,4%), foi a óbito por trombose Assim, este paciente foi considerado como censura para efeitos da análise da sobrevida doença-específica. O tempo de sobrevida foi calculado a partir da data da cirurgia até o óbito ou a data da última visita. A sobrevida doença-específica média foi de 26,2 meses e a mediana de 19,1 meses. Para 2 e 5 anos, a sobrevida doença-específica foi de 65,0 %  $\pm$  5,8 e 48,8%  $\pm$  6,9. A influência de cada variável na sobrevida alcançou significância estatística na análise univariada para os parâmetros: localização do tumor ( $p=0,006$ ), tipo de gastrectomia ( $p=0,024$ ), intuito cirúrgico ( $p\leq 0,001$ ), número de linfonodos ressecados (linfadenectomia) ( $p=0,020$ ), razão entre linfonodos comprometidos e ressecados ( $p=0,002$ ), invasão da parede TNM 6 ( $p\leq 0,001$ ), metástase linfonodal TNM 6 ( $p=0,002$ ), invasão da parede TNM 7 ( $p\leq 0,001$ ), metástase linfonodal TNM 7 ( $p=0,017$ ), metástase à distância ( $p\leq 0,001$ ) e quimioterapia associada à radioterapia ( $p=0,019$ ) (Tabela 8). As curvas de sobrevida doença-específica relacionadas às variáveis com significância estatística na análise univariada são apresentadas na seqüencia (Figuras 10 a 23). Na análise multivariada foi aplicado o teste de regressão de Cox, porém, nenhum fator foi estatisticamente significativo como variável independente em relação à sobrevida doença-específica.

**Tabela 8 - Sobrevida doença-específica em 2 e 5 anos**

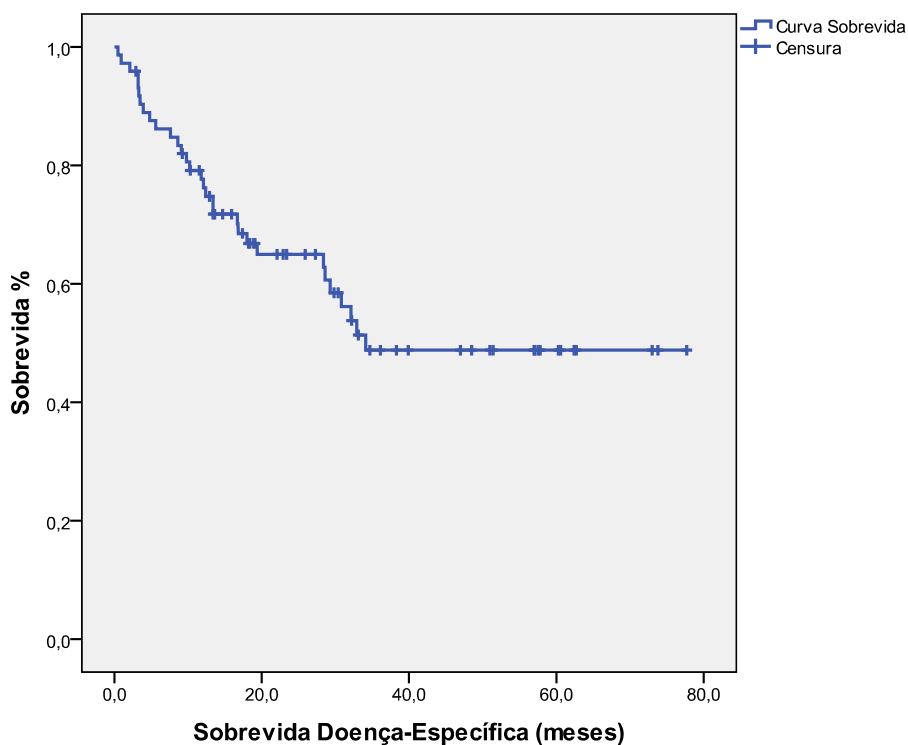
Variável		n (%)	Sobrevida Doença-Específica		
			2 anos (%) ± SE	5 anos (%) ± SE	ρ (Log Rank)
Sexo	Masculino	40 (54,8)	63,4 ± 7,8	47,2 ± 9,1	0,654
	Feminino	33 (45,2)	62,9 ± 9,1	47,5 ± 10,4	
Idade	< 70 anos	54 (74,0)	62,7 ± 7,0	51,8 ± 8,0	0,747
	≥ 70 anos	19 (26,0)	68,0 ± 10,8	40,8 ± 12,4	
Localização do Tumor	1	22 (30,1)	63,5 ± 11,3	37,1 ± 13,5	0,006
	2	48 (65,8)	67,8 ± 6,9	54,6 ± 8,1	
	3	3 (4,1)	0	0	
Tipo Histológico	Intestinal	27 (37,5)	68,9 ± 9,2	45,9 ± 11,2	0,791
	Difuso	45 (62,5)	61,8 ± 7,6	53,3 ± 8,7	
Tipo Gastrectomia	Subtotal	40 (54,8)	74,1 ± 7,1	61,9 ± 8,8	0,024
	Total	33 (45,2)	50,6 ± 9,3	30,7 ± 9,6	
Intuito Cirúrgico	R1 / R2	18 (24,7)	27,8 ± 10,6	11,1 ± 7,4	< 0,001
	R0	55 (75,3)	75,7 ± 6,2	63,0 ± 7,8	
Linfadenectomia	< 25 Linfonodos	45 (64,3)	57,6 ± 7,7	40,6 ± 8,4	0,020
	≥ 25 linfonodos	25 (35,7)	88,0 ± 6,5	66,6 ± 12,0	
Razão LNC/LNR	< 0,25 (25%)	42 (64,6)	79,6 ± 6,5	63,6 ± 8,9	0,001
	≥ 0,25 (25%)	23 (25,4)	42,5 ± 10,5	X	
Invasão da Parede TNM 6	T1	14 (19,2)	100	100	< 0,001
	T2	17 (23,3)	93,8 ± 6,1	93,8 ± 6,1	
	T3	32 (43,8)	44,0 ± 9,2	17,6 ± 7,7	
	T4	10 (13,7)	30,0 ± 14,5	X	
Metástase Linfonodal TNM 6	N0	32 (44,4)	82,2 ± 7,3	65,8 ± 10,3	0,002
	N1	23 (31,9)	60,1 ± 10,4	54,6 ± 10,8	
	N2	6 (8,3)	33,3 ± 19,2	0	
	N3	11 (15,3)	40,9 ± 16,3	X	
Estadiamento TNM 6	IA	14 (19,4)	100	100	< 0,001
	IB	7 (9,7)	100	100	
	II	15 (20,8)	68,9 ± 13,3	45,0 ± 11,0	
	IIIA	11 (15,3)	63,6 ± 14,5	50,9 ± 16,3	
	IIIB	7 (9,7)	28,6 ± 17,1	X	
	IV	18 (25)	37,0 ± 11,9	X	
Invasão da Parede TNM 7	T1a	9 (12,3)	100	100	< 0,001
	T1b	5 (6,8)	100	100	
	T2	11 (15,0)	100	100	
	T3	6 (8,2)	66,7 ± 19,2	X	
	T4a	32 (43,8)	41,6 ± 9,1	16,7 ± 7,4	
	T4b	10 (13,7)	37,5 ± 17,1	X	
Metástase Linfonodal TNM 7	N0	32 (44,4)	82,2 ± 7,3	65,8 ± 10,3	0,017
	N1	11 (15,3)	62,3 ± 15,0	X	
	N2	9 (12,5)	55,6 ± 16,6	44,4 ± 16,6	
	N3	20 (27,8)	43,7 ± 11,4	X	



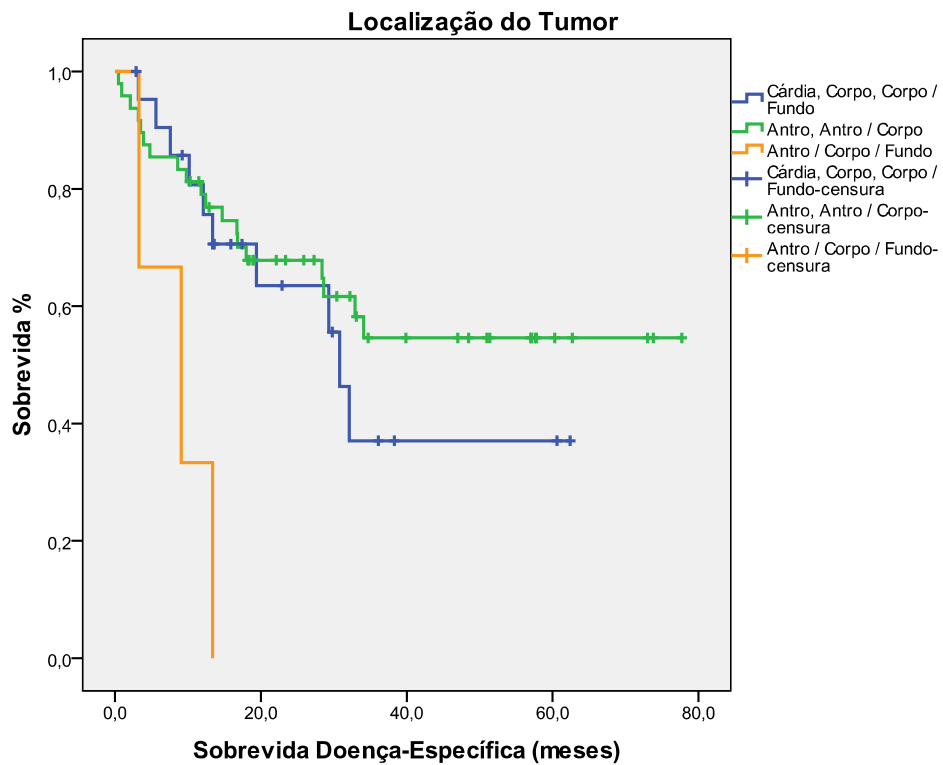
**Tabela 8** – Sobrevida doença-específica em 2 e 5 anos (continuação)

Variável		n (%)	Sobrevida Doença-Específica		
			2 anos (%) ± SE	5 anos (%) ± SE	ρ (Log Rank)
Estadiamento TNM 7	IA	14 (19,4)	100	100	< 0,001
	IB	4 (5,6)	100	100	
	IIA	8 (11,1)	100	100	
	IIB	10 (13,9)	50,0 ± 18,8	X	
	IIIA	5 (6,9)	60,0 ± 21,9	X	
	IIIB	10 (13,9)	68,6 ± 15,1	41,1 ± 17,6	
	IIIC	16 (22,2)	36,5 ± 12,3	X	
	IV	5 (6,9)	0	0	
QT Pós-Operatório (estadio III e IV) TNM6	Não	9 (47,3)	13,9 ± 12,7	0	0,162
	Sim	10 (52,7)	50,0 ± 15,8	X	
QT + RT Pós-Operatório (estadio III e IV) TNM6	Não	9 (36,0)	13,9 ± 12,7	0	0,019
	Sim	16 (64,0)	55,6 ± 12,6	31,7 ± 12,6	
Recidiva	Não	66 (90,4)	62,6 ± 6,3	54,9 ± 6,9	0,234
	Sim	7 (9,6)	71,4 ± 17,1	14,3 ± 13,2	
Metástase	Não	55 (75,3)	72,8 ± 6,3	63,8 ± 7,3	< 0,001
	Sim	16 (24,7)	37,0 ± 11,7	X	

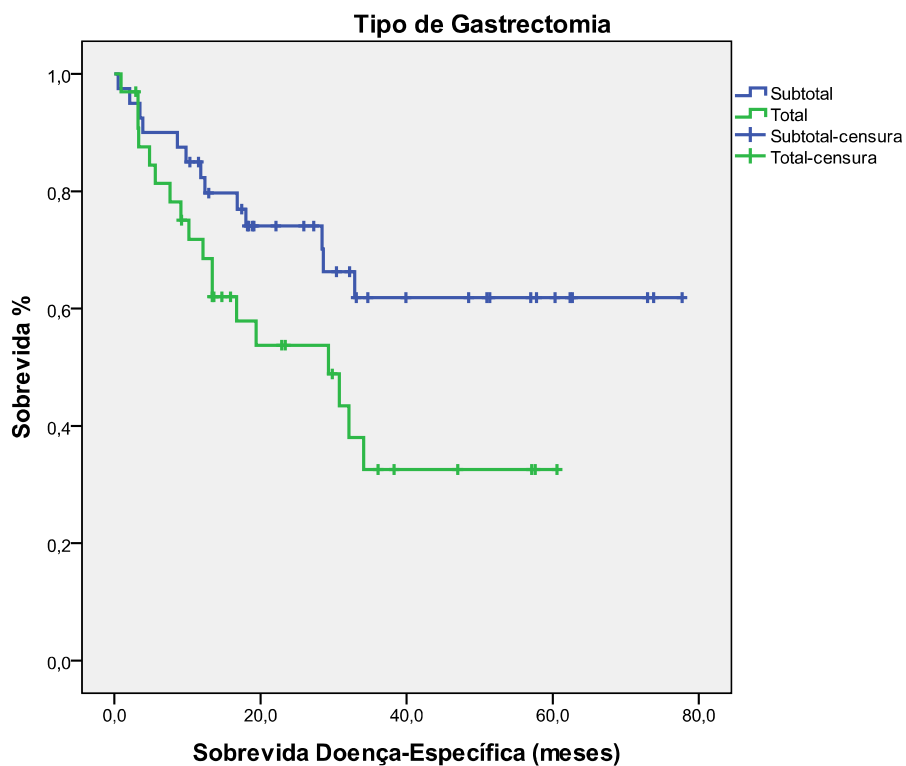
(SE = Standard Error; X – Todos os pacientes foram censurados anteriormente a tal período)



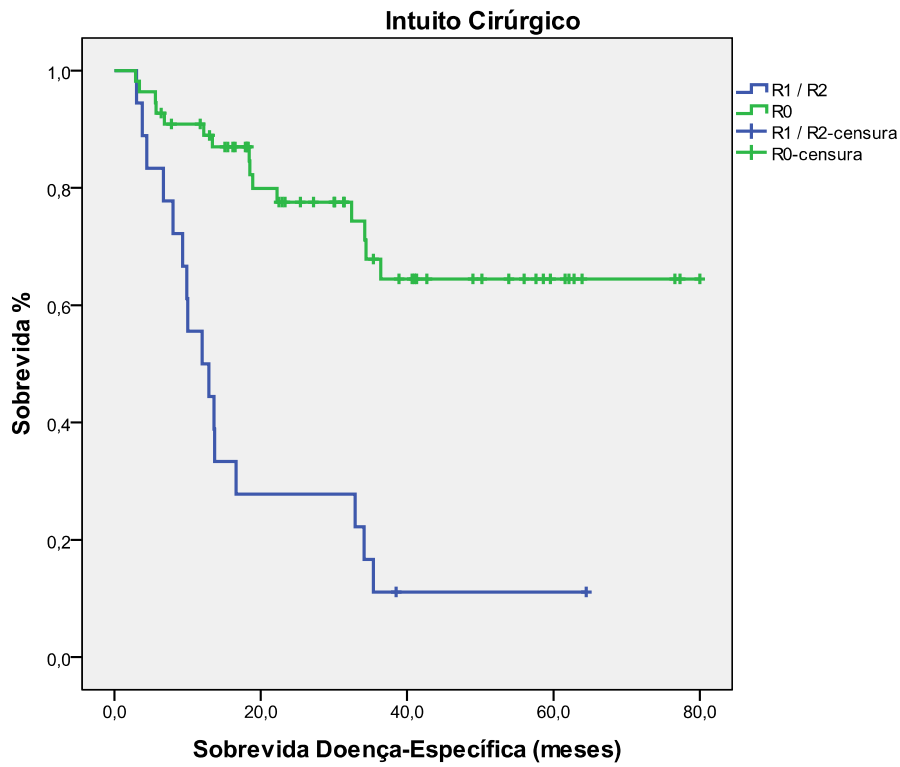
**Figura 10** - Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico



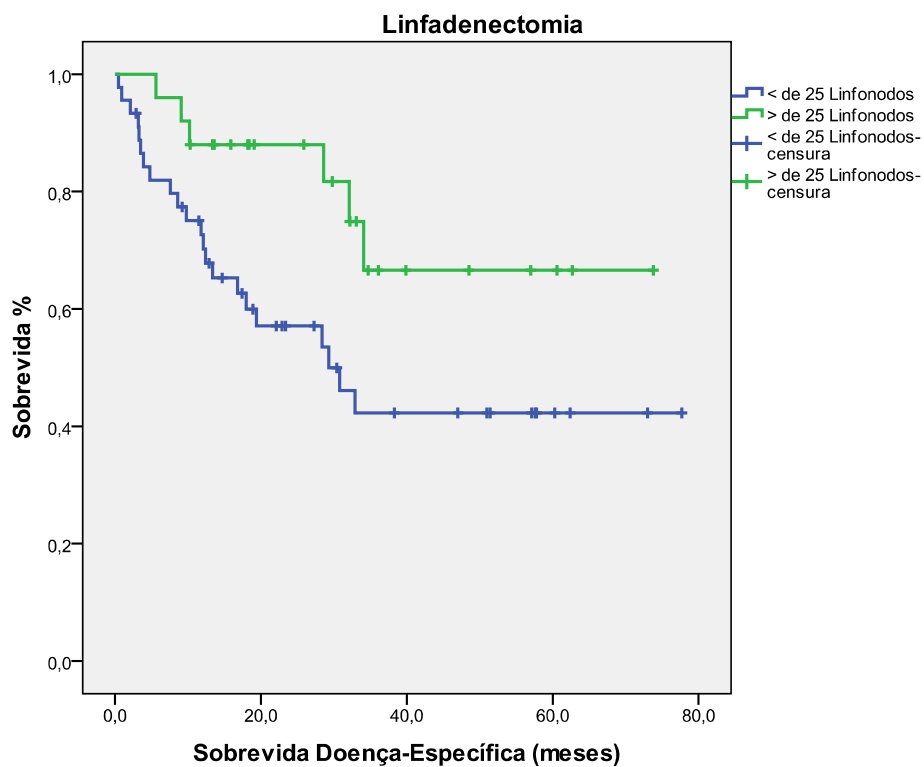
**Figura 11** - Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da localização do tumor ( $\rho = 0,006$ )



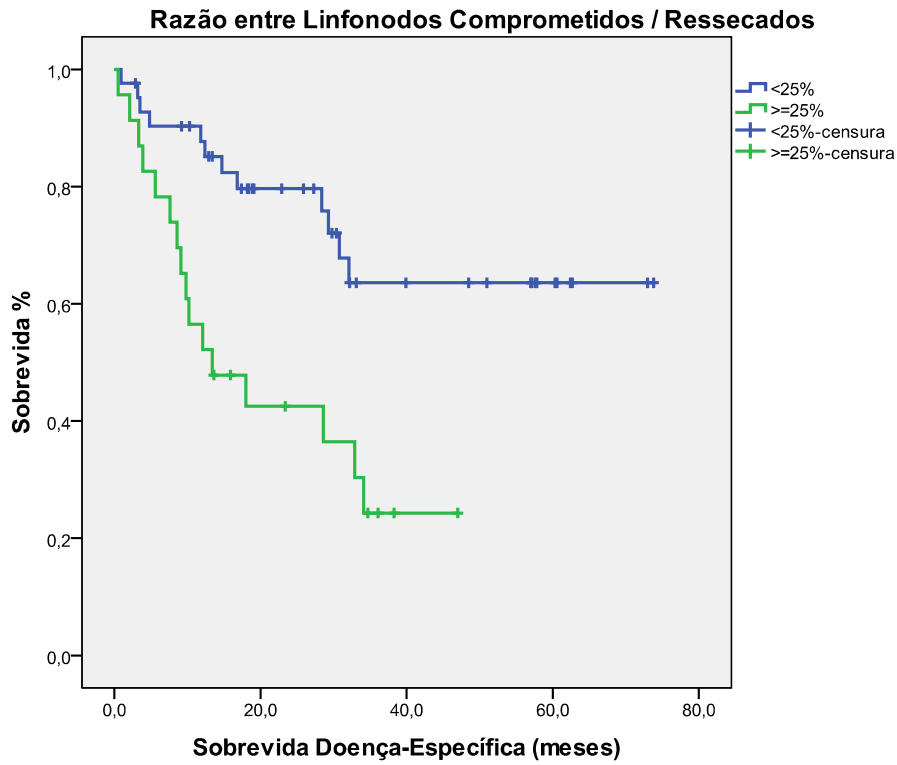
**Figura 12** - Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do tipo de gastrectomia ( $\rho = 0,024$ )



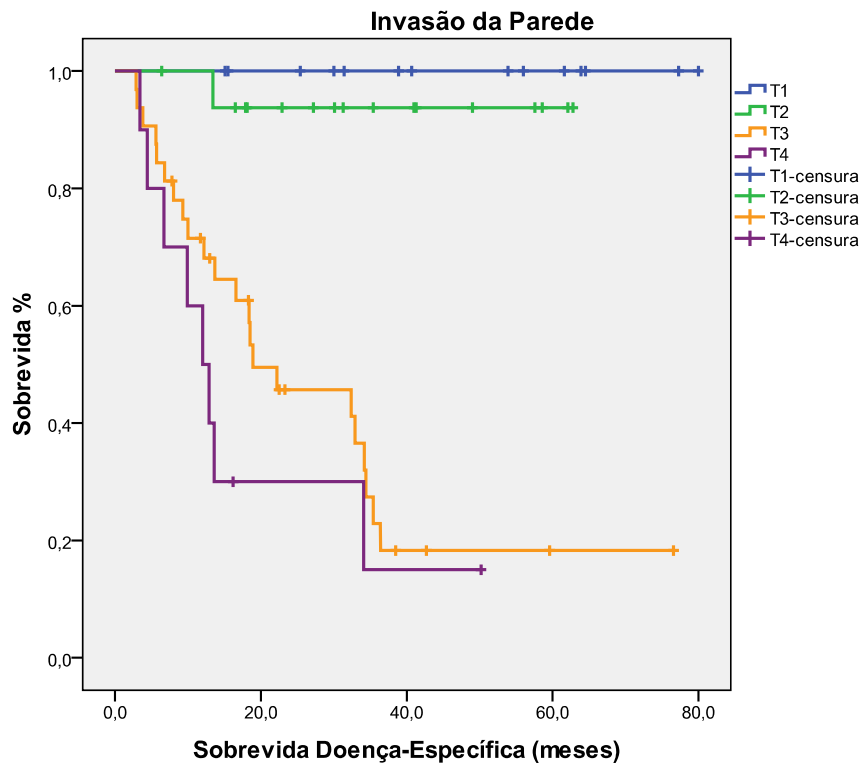
**Figura 13** - Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do intuito cirúrgico ( $p < 0,001$ )



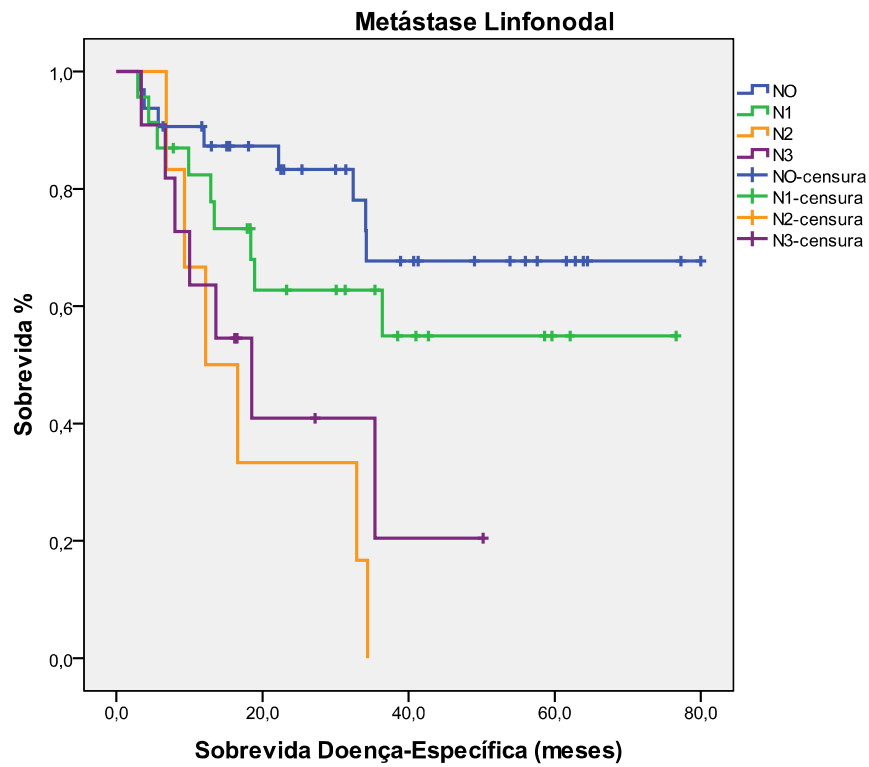
**Figura 14** - Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função número de linfonodos ressecados ( $p = 0,020$ )



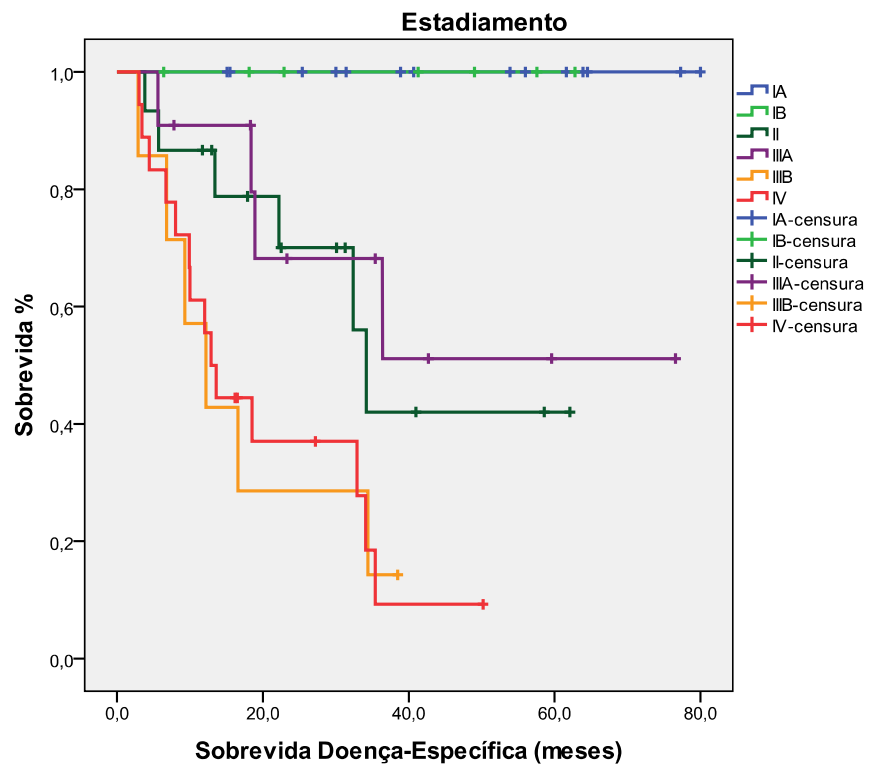
**Figura 15** - Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 65 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da razão entre linfonodos comprometidos / ressecados ( $\rho = 0,001$ )



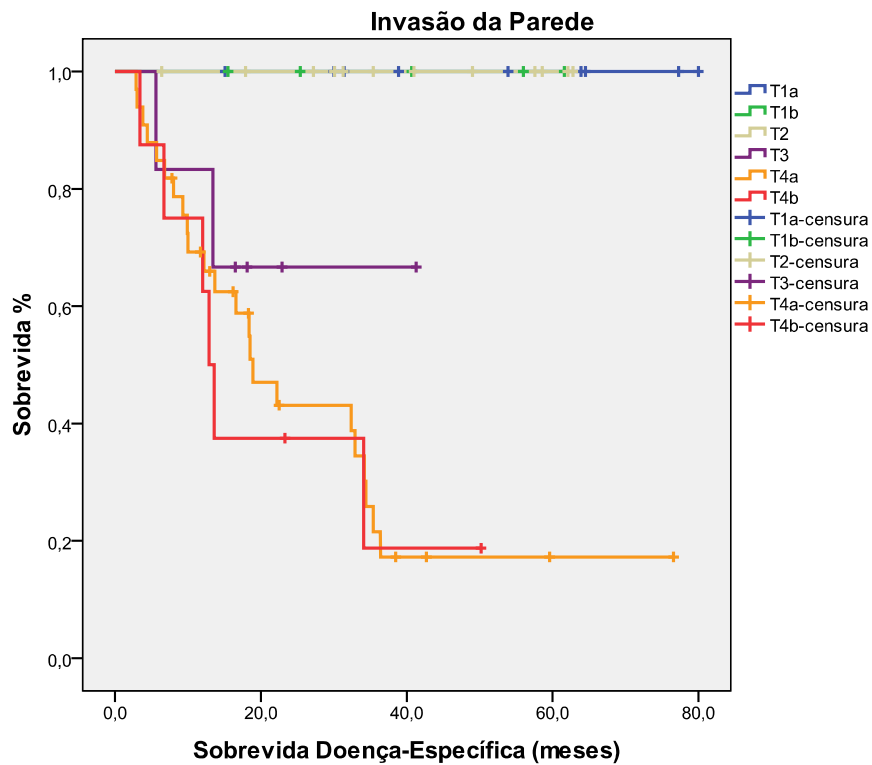
**Figura 16** - Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da invasão da parede TNM 6 ( $\rho < 0,001$ )



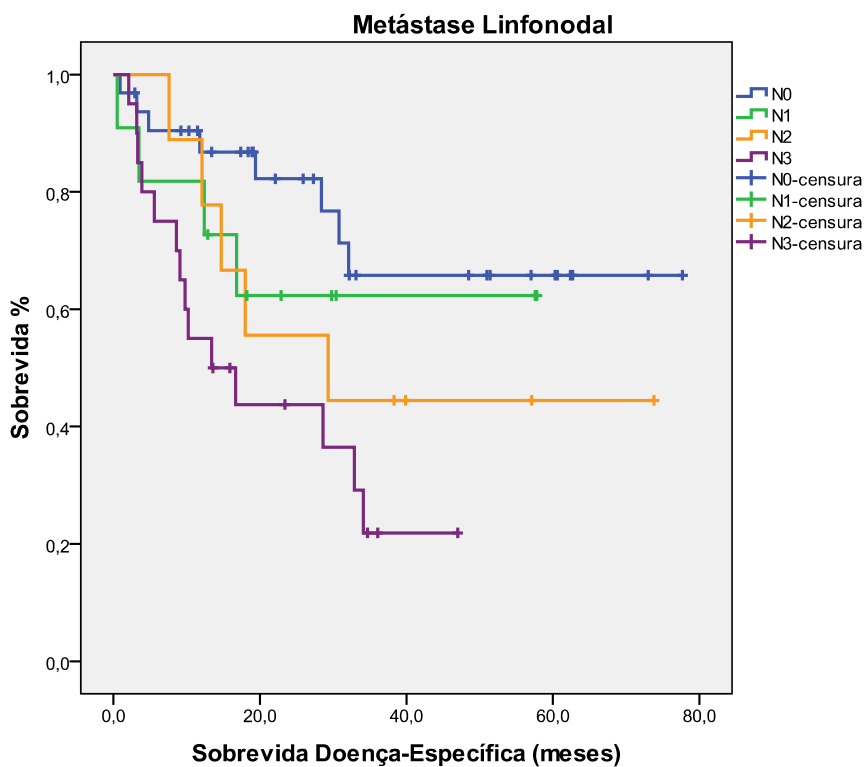
**Figura 17** - Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da metástase linfonodal TNM 6 ( $\rho = 0,002$ )



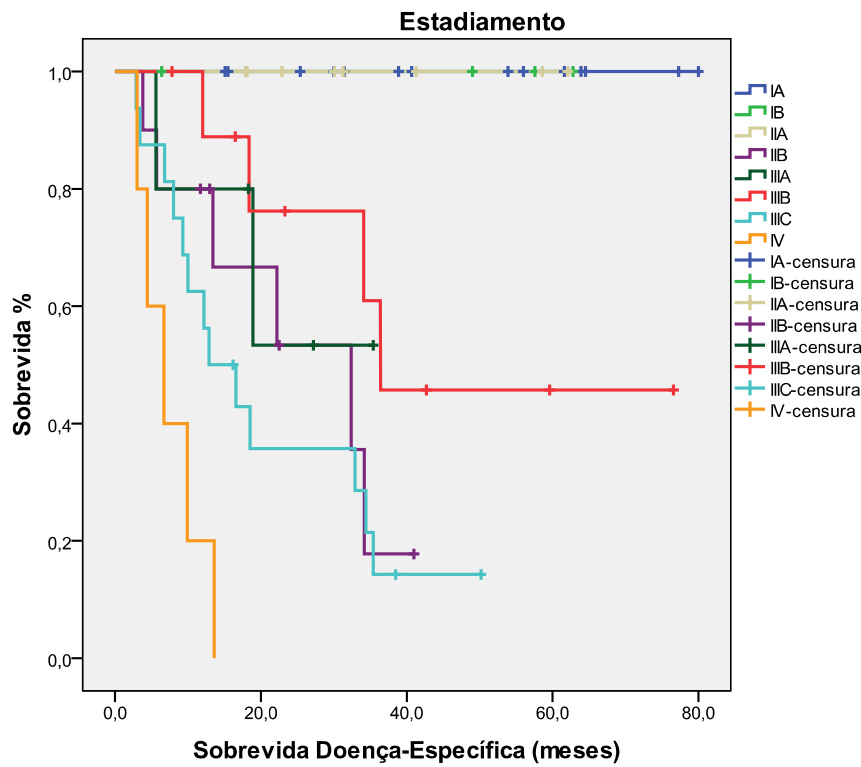
**Figura 18** - Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do estadiamento TNM 6 ( $\rho < 0,001$ )



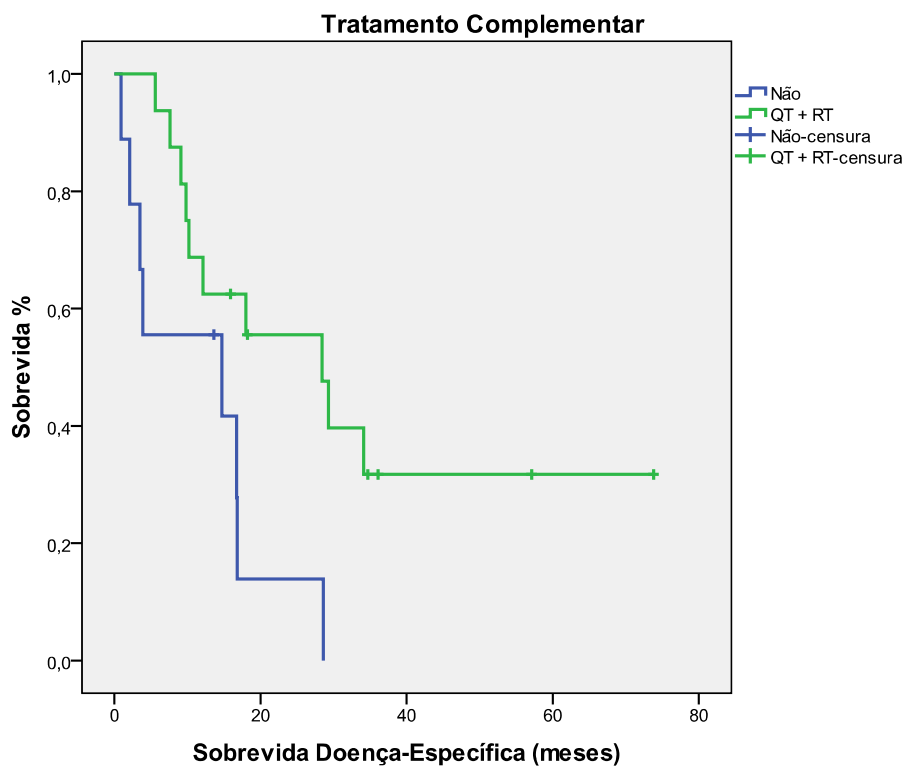
**Figura 19** - Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da invasão da parede TNM 7 ( $p < 0,001$ )



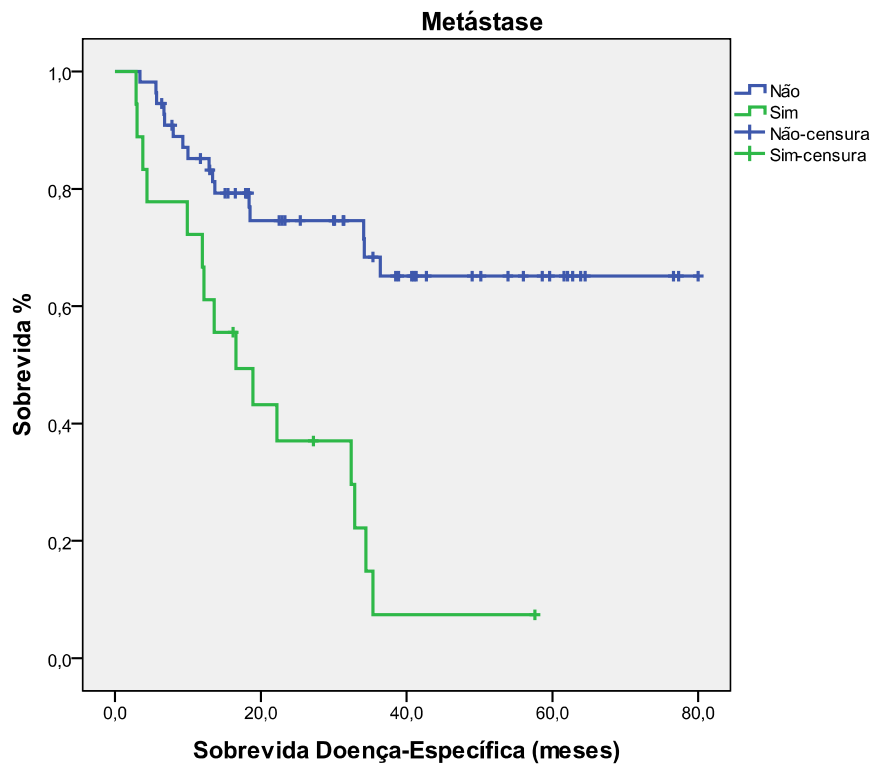
**Figura 20** - Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da metástase linfonodal TNM 7 ( $p = 0,017$ )



**Figura 21** - Curva de sobrevivida doença-específica em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do estadiamento TNM 7 ( $\rho < 0,001$ )



**Figura 22** - Curva de sobrevivida doença-específica em meses para 25 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico (estádios III e IV – TNM 6) em função do tratamento complementar ( $\rho = 0,019$ )



**Figura 23** - Curva de sobrevida doença-específica em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da ocorrência de metástase ( $p < 0,001$ )



#### 4.1.2. Sobrevida livre de recidiva local

A recidiva local do tumor ocorreu em 7 (9,6%) pacientes. O tempo de sobrevida livre de recidiva local foi calculado a partir da data da cirurgia até a data da recidiva ou a data da última visita naqueles pacientes que não apresentaram recidiva local. A sobrevida livre de recidiva local média foi de 24,8 meses e a mediana de 18 meses. Para 2 e 5 anos, a sobrevida livre de recidiva local foi de  $88,3\% \pm 4,5$  e  $83,9\% \pm 6,1$ . Obteve-se significância estatística na análise univariada para as seguintes variáveis: localização do tumor ( $\rho=0,001$ ), intuito cirúrgico ( $\rho=0,045$ ), invasão da parede TNM 6 ( $\rho=0,034$ ), metástase linfonodal TNM 6 ( $\rho=0,028$ ), metástase à distância ( $\rho=0,006$ ) (Tabela 9). As curvas de sobrevida livre de recidiva local relacionadas às variáveis com significância estatística na análise univariada são apresentadas na seqüência (Figuras 24 a 29). Na análise multivariada foi aplicado o teste de regressão de Cox, porém, nenhum fator foi estatisticamente significativo como variável independente em relação à sobrevida livre de recidiva local.

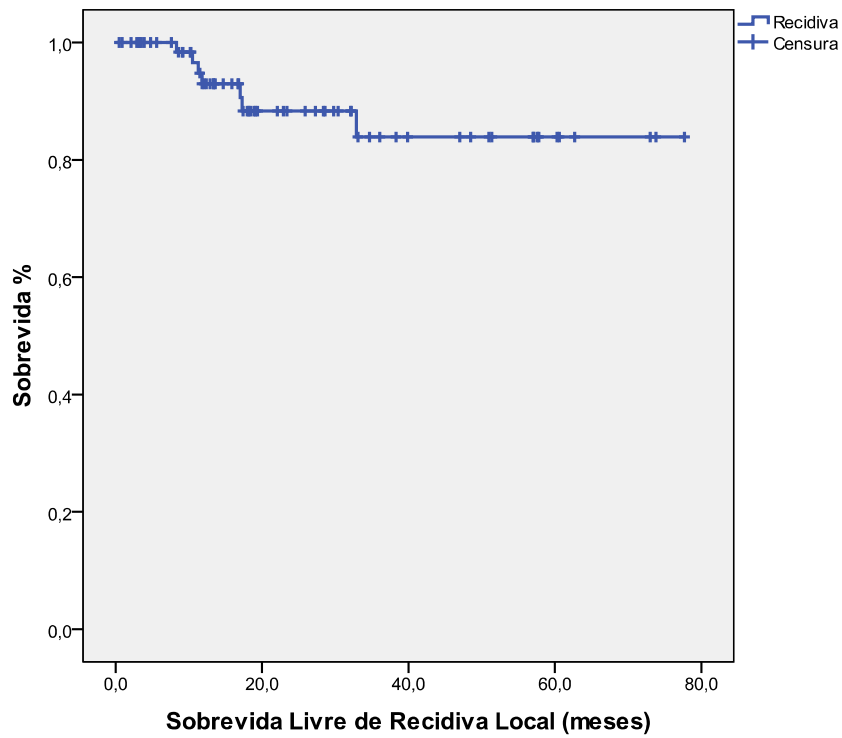
**Tabela 9** - Sobrevida livre de recidiva local em 2 e 5 anos

Variável		n (%)	Sobrevida Livre de Recidiva Local		
			2 anos (%) $\pm$ SE	5 anos (%) $\pm$ SE	$\rho$ (Log Rank)
Sexo	Masculino	40 (54,8)	$93,2 \pm 4,7$	$93,2 \pm 4,7$	0,228
	Feminino	33 (45,2)	$83,0 \pm 7,9$	$73,7 \pm 11,2$	
Idade	< 70 anos	54 (74,0)	$88,8 \pm 5,3$	$88,8 \pm 5,3$	0,428
	$\geq$ 70 anos	19 (26,0)	$88,2 \pm 7,8$	$75,6 \pm 13,5$	
Localização do Tumor	1	22 (30,1)	$77,8 \pm 11,7$	$77,8 \pm 11,7$	0,001
	2	48 (65,8)	$94,4 \pm 3,9$	$88,9 \pm 6,5$	
	3	3 (4,1)	0	0	
Tipo Histológico	Intestinal	27 (37,5)	$90,0 \pm 6,7$	$80,0 \pm 11,2$	0,824
	Difuso	45 (62,5)	$86,6 \pm 6,4$	$86,6 \pm 6,4$	
Tipo Gastrectomia	Subtotal	40 (54,8)	$93,8 \pm 4,3$	$87,1 \pm 7,6$	0,231
	Total	33 (45,2)	$79,2 \pm 9,6$	$79,2 \pm 9,6$	
Intuito Cirúrgico	R1 / R2	18 (24,7)	$88,9 \pm 10,5$	$47,4 \pm 22,8$	0,045
	R0	55 (75,3)	$91,0 \pm 4,3$	$91,0 \pm 4,3$	
Linfadenectomia	< 25 Linfonodos	45 (64,3)	$86,8 \pm 6,2$	$78,9 \pm 9,4$	0,193
	> 25 linfonodos	25 (35,7)	$94,4 \pm 5,4$	$94,4 \pm 5,4$	
Razão LNC/LNR	< 0,25 (25%)	42 (64,6)	$90,8 \pm 5,1$	$90,8 \pm 5,1$	0,215
	$\geq$ 0,25 (25%)	23 (35,4)	$83,7 \pm 11,1$	X	

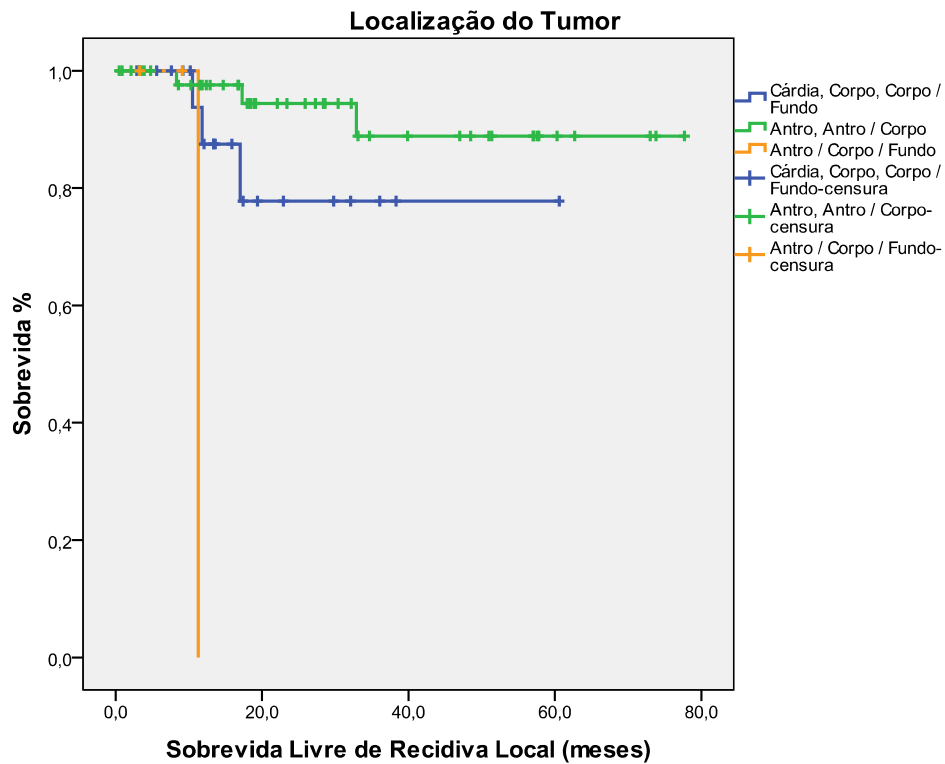
**Tabela 9** – Sobrevida livre de recidiva local em 2 e 5 anos (continuação).

Variável		n (%)	Sobrevida Livre de Recidiva Local		
			2 anos (%)± SE	5 anos (%) ± SE	ρ (Log Rank)
Invasão da Parede TNM 6	T1	14 (19,2)	100	100	0,034
	T2	17 (23,3)	92,3 ± 7,4	92,3 ± 7,4	
	T3	32 (43,8)	75,3 ± 9,8	60,3 ± 15,6	
	T4	10 (13,7)	100	100	
Metástase Linfonodal TNM 6	N0	32 (44,4)	91,6 ± 5,7	91,6 ± 5,7	0,028
	N1	23 (31,9)	94,7 ± 5,1	94,7 ± 5,1	
	N2	6 (8,3)	80,0 ± 17,9	0	
	N3	11 (15,3)	66,7 ± 27,2	66,7 ± 27,2	
Estadiamento TNM 6	IA	14 (19,4)	100	100	0,504
	IB	7 (9,7)	83,3 ± 15,2	83,3 ± 15,2	
	II	15 (20,8)	90,9 ± 8,7	90,9 ± 8,7	
	IIIA	11 (15,3)	90,0 ± 9,5	90,0 ± 9,5	
	IIIB	7 (9,7)	80,0 ± 17,9	80,0 ± 17,9	
	IV	18 (25)	80,0 ± 17,9	40,0 ± 29,7	
Invasão da Parede TNM 7	T1a	9 (12,3)	100	100	0,103
	T1b	5 (6,8)	100	100	
	T2	11 (15,0)	90,0 ± 9,5	90,0 ± 9,5	
	T3	6 (8,2)	100	100	
	T4a	32 (43,8)	96,0 ± 3,9	59,8 ± 15,6	
	T4b	10 (13,7)	100	100	
Metástase Linfonodal TNM 7	N0	32 (44,4)	96,0 ± 3,9	91,6 ± 5,7	0,276
	N1	11 (15,3)	100	100	
	N2	9 (12,5)	87,5 ± 11,7	87,5 ± 11,7	
	N3	20 (27,8)	80,0 ± 13,5	X	
Estadiamento TNM 7	IA	14 (19,4)	100	100	0,265
	IB	4 (5,6)	66,7 ± 27,2	X	
	IIA	8 (11,1)	100	100	
	IIB	10 (13,9)	83,3 ± 15,2	X	
	IIIA	5 (6,9)	100	100	
	IIIB	10 (13,9)	90,0 ± 9,5	90,0 ± 9,5	
	IIIC	16 (22,2)	73,3 ± 17,6	48,9 ± 23,2	
	IV	5 (6,9)	100	100	
Metástase	Não	55 (75,3)	92,6 ± 4,1	92,6 ± 4,1	0,006
	Sim	16 (24,7)	69,9 ± 15,5	X	

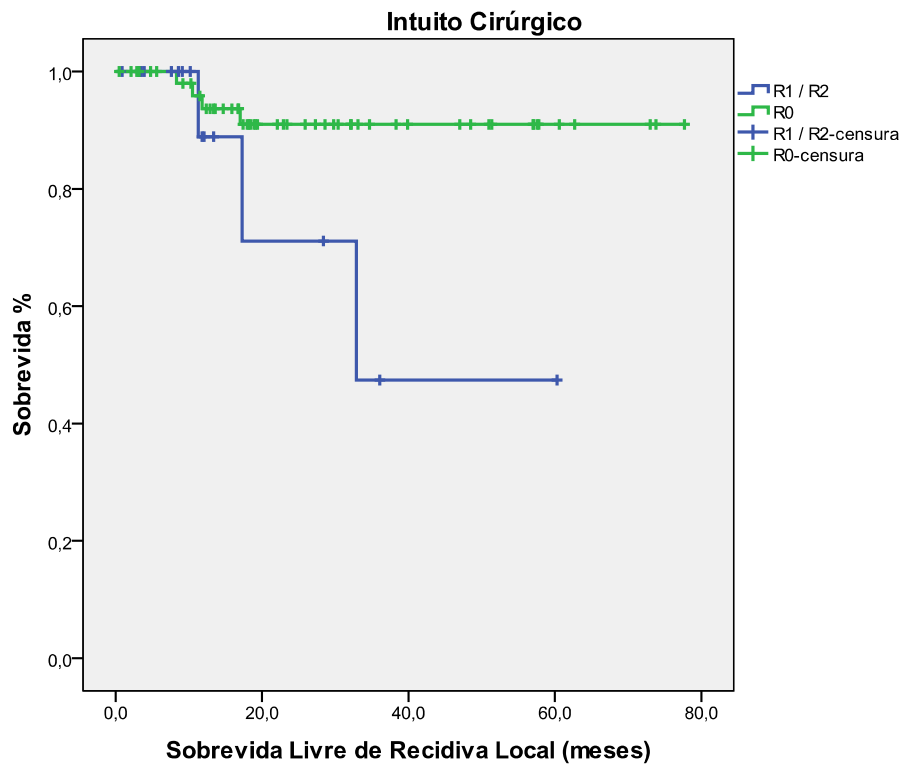
(SE = Standard Error; X – Todos os pacientes foram censurados anteriormente a tal período)



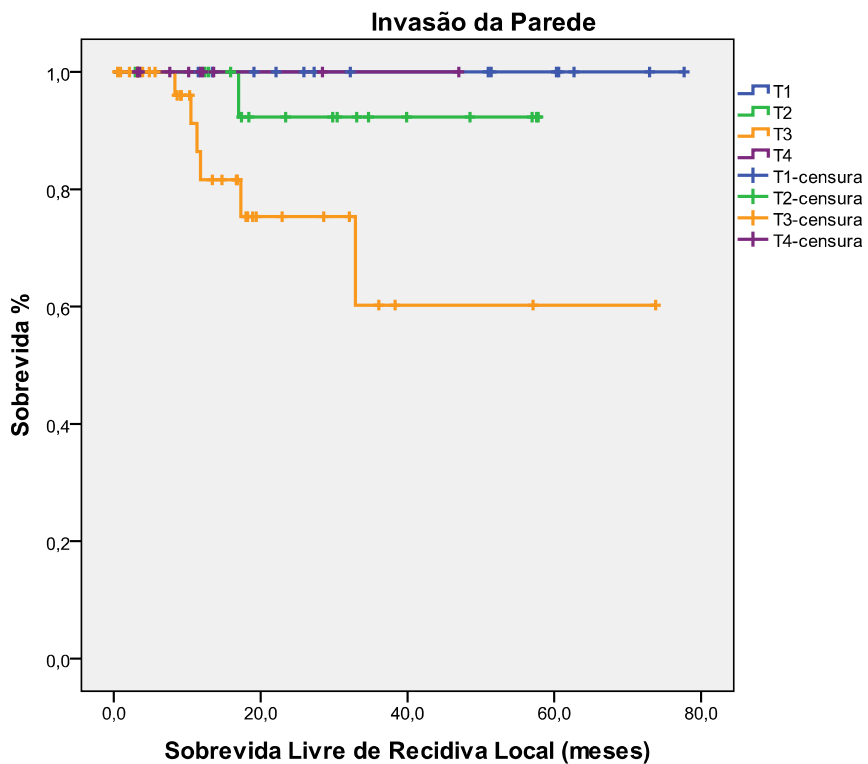
**Figura 24** - Curva de sobrevida livre de recidiva local em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico



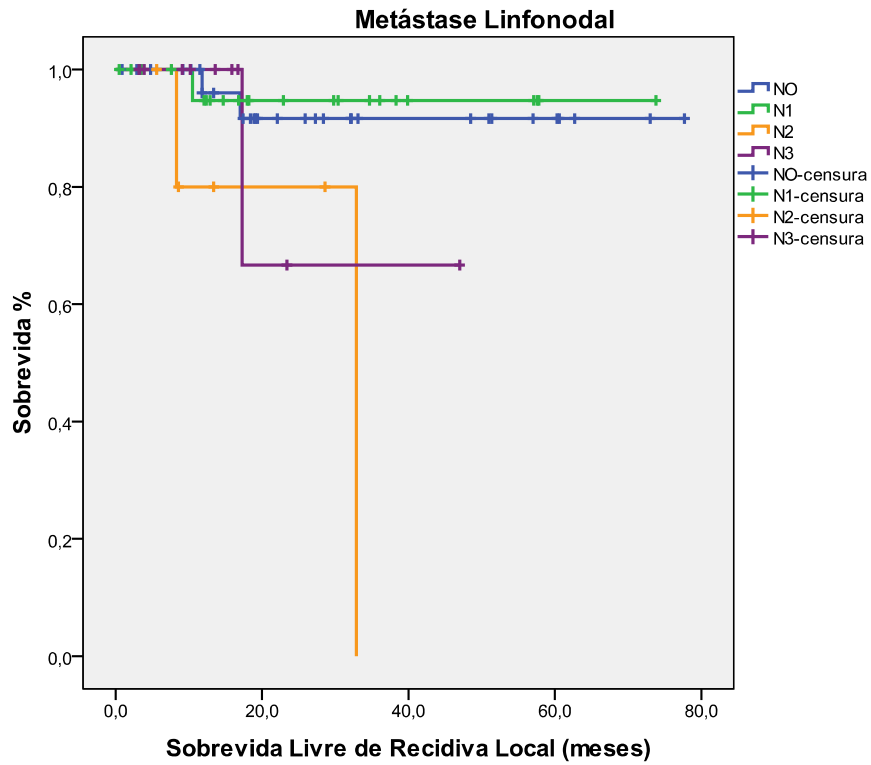
**Figura 25** - Curva de sobrevida livre de recidiva local em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da localização do tumor ( $p < 0,001$ )



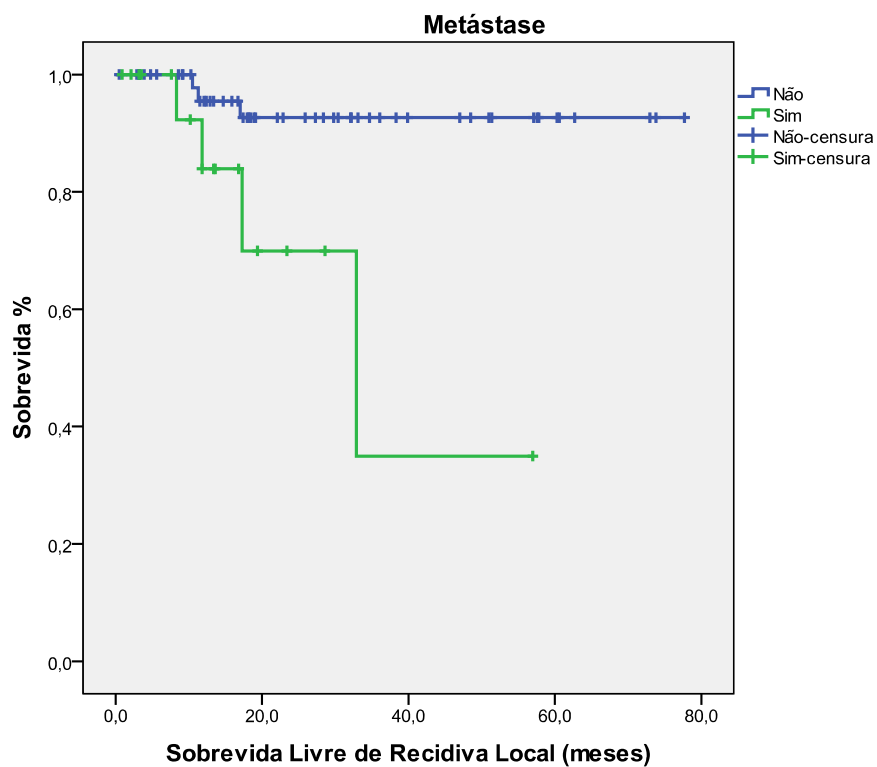
**Figura 26** - Curva de sobrevida livre de recidiva local em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do intuito cirúrgico ( $p < 0,001$ )



**Figura 27** - Curva de sobrevida livre de recidiva local em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da invasão da parede TNM 6 ( $p = 0,034$ )



**Figura 28** - Curva de sobrevida livre de recidiva local em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da metástase linfonodal TNM 6 ( $p = 0,028$ )



**Figura 29** - Curva de sobrevida livre de recidiva local em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da ocorrência de metástase ( $p = 0,006$ )

### 4.1.3. Sobrevida Livre de Metástase

A identificação de doença metastática ocorreu em 18 (24,7%) pacientes. O tempo de sobrevida livre de metástase foi calculado a partir da data da cirurgia até a data de identificação da primeira metástase ou a data da última visita, naqueles pacientes que não apresentaram metástase. A sobrevida livre de doença metastática média foi de 24,5 meses e a mediana de 18,2 meses. Para 2 e 5 anos, a sobrevida livre de recidiva local foi de  $74,0\% \pm 5,8$  e  $65,0\% \pm 8,3$ . Obteve-se significância estatística para análise univariada para intuito cirúrgico ( $p < 0,001$ ), razão entre linfonodos comprometidos e ressecados ( $p < 0,001$ ), invasão de parede TNM 6 ( $p < 0,001$ ), metástase linfonodal TNM 6 ( $p = 0,002$ ), invasão de parede TNM 7 ( $p = 0,008$ ), metástase linfonodal TNM 7 ( $p = 0,018$ ), quimioterapia associada à radioterapia ( $p = 0,025$ ) (Tabela 10). As curvas de sobrevida livre de recidiva local relacionadas às variáveis com significância estatística na análise univariada são apresentadas na sequência (Figuras 30 a 39). Na análise multivariada foi aplicado o teste de regressão de Cox, porém, nenhum fator foi estatisticamente significativo como variável independente em relação à sobrevida livre de metástase.

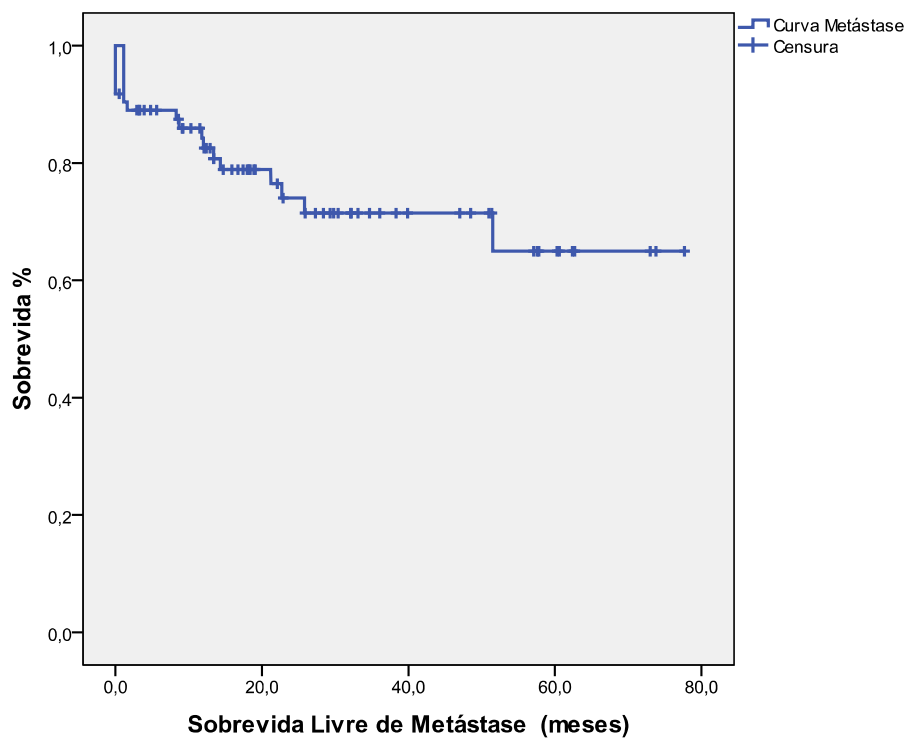
**Tabela 10** - Sobrevida livre de metástase em 2 e 5 anos

Variável		n (%)	Sobrevida Livre de Metástase		
			2 anos (%) ± SE	5 anos (%) ± SE	ρ (Log Rank)
Sexo	Masculino	40 (54,8)	75,3 ± 7,2	59,3 ± 12,7	0,604
	Feminino	33 (45,2)	69,9 ± 10,3	69,9 ± 10,3	
Idade	< 70 anos	54 (74,0)	78,8 ± 6,4	63,7 ± 11,6	0,590
	≥ 70 anos	19 (26,0)	64,8 ± 11,8	64,8 ± 11,8	
Localização do Tumor	1	22 (30,1)	62,6 ± 11,7	62,6 ± 11,7	0,499
	2	48 (65,8)	75,0 ± 7,1	66,6 ± 10,1	
	3	3 (4,1)	100	100	
Tipo Histológico	Intestinal	27 (37,5)	61,6 ± 10,3	61,6 ± 10,3	0,295
	Difuso	45 (62,5)	81,5 ± 6,7	63,9 ± 13,4	
Tipo Gastrectomia	Subtotal	40 (54,8)	84,2 ± 6,0	70,0 ± 11,2	0,191
	Total	33 (45,2)	60,0 ± 10,5	60,0 ± 10,5	
Intuito Cirúrgico	R1 / R2	18 (24,7)	40,1 ± 14,8	40,1 ± 14,8	< 0,001
	R0	55 (75,3)	84,2 ± 5,6	72,9 ± 9,5	
Linfadenectomia	< 25 Linfonodos	45 (64,3)	65,8 ± 8,1	65,8 ± 8,1	0,267
	> 25 linfonodos	25 (35,7)	85,3 ± 8,0	59,4 ± 18,6	
Razão LNC/LNR	< 0,25 (25%)	42 (64,6)	83,9 ± 6,2	75,5 ± 9,7	0,002
	≥ 0,25 (25%)	23 (35,4)	47,8 ± 13,3	X	
Invasão da Parede TNM 6	T1	14 (19,2)	100	100	< 0,001
	T2	17 (23,3)	92,9 ± 6,9	69,6 ± 20,8	
	T3	32 (43,8)	56,6 ± 11,5	48,5 ± 12,3	
	T4	10 (13,7)	45,0 ± 17,4	X	
Metástase Linfonodal TNM 6	N0	32 (44,4)	86,8 ± 6,2	70,7 ± 12,6	0,002
	N1	23 (31,9)	81,3 ± 8,5	81,3 ± 8,5	
	N2	6 (8,3)	31,3 ± 24,5	0	
	N3	11 (15,3)	30,3 ± 23,3	X	
Estadiamento TNM 6	IA	14 (19,4)	100	100	< 0,001
	IB	7 (9,7)	100	50,0 ± 35,4	
	II	15 (20,8)	72,7 ± 14,1	72,7 ± 14,1	
	IIIA	11 (15,3)	90,0 ± 9,5	90,0 ± 9,5	
	IIIB	7 (9,7)	45,7 ± 22,4	22,9 ± 19,7	
	IV	18 (25)	32,4 ± 16,1	X	
Invasão da Parede TNM 7	T1a	9 (12,3)	100	100	0,008
	T1b	5 (6,8)	100	100	
	T2	11 (15,0)	90 ± 9,5	67,5 ± 20,7	
	T3	6 (8,2)	100	100	
	T4a	32 (43,8)	48,3 ± 11,2	41,4 ± 11,6	
	T4b	10 (13,7)	75,0 ± 15,3	X	

**Tabela 10** - Sobrevida livre de metástase em 2 e 5 ano (continuação)

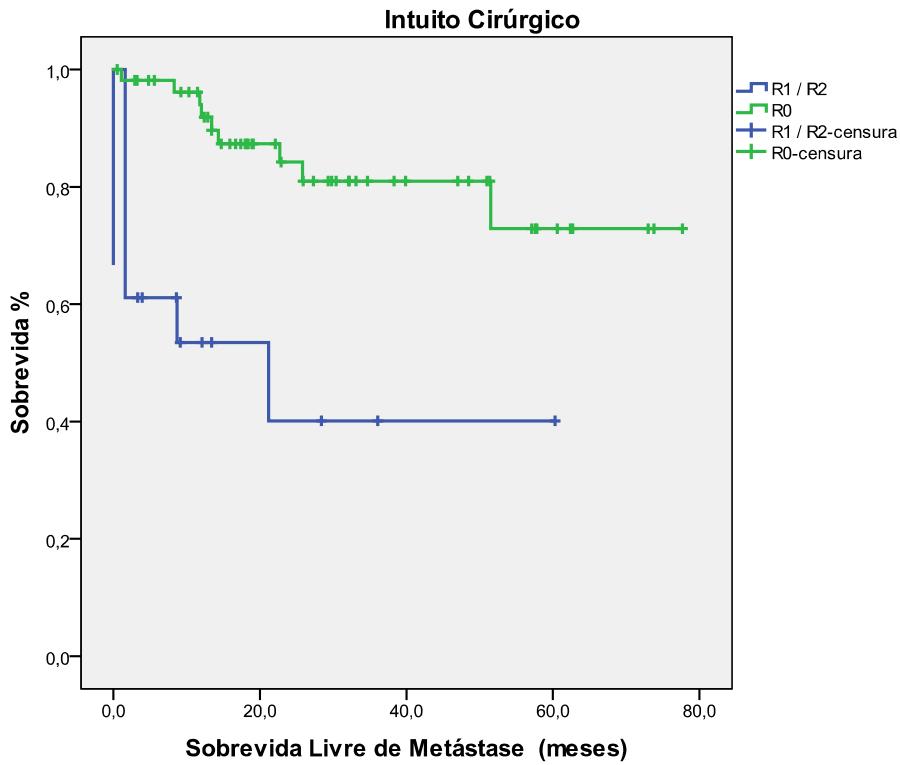
Variável		n (%)	Sobrevida Livre de Metástase		
			2 anos (%) ± SE	5 anos (%) ± SE	ρ (Log Rank)
Metástase Linfonodal TNM 7	N0	32 (44,4)	81,7 ± 7,6	70,1 ± 12,6	0,018
	N1	11 (15,3)	77,9 ± 14,1	X	
	N2	9 (12,5)	88,9 ± 10,5	88,9 ± 10,5	
	N3	20 (27,8)	44,4 ± 14,5	X	
Estadiamento TNM 7	IA	14 (19,4)	100	100	< 0,001
	IB	4 (5,6)	100	50,0 ± 35,4	
	IIA	8 (11,1)	100	100	
	IIB	10 (13,9)	50,0 ± 23	X	
	IIIA	5 (6,9)	50,0 ± 25	X	
	IIIB	10 (13,9)	90,0 ± 9,5	90,0 ± 9,5	
	IIIC	16 (22,2)	45,5 ± 16,9	X	
QT Pós-Operatório (estadio III e IV) TNM6	Não	9 (47,3)	40,0 ± 17,4	0	0,257
	Sim	10 (52,7)	54,0 ± 20,5	X	
QT + RT Pós-Operatório (estadio III e IV) TNM6	Não	9 (36,0)	40,0 ± 12,9	0	0,025
	Sim	16 (64,0)	69,2 ± 13,7	69,2 ± 13,7	
Recidiva	Não	66 (90,4)	79,6 ± 5,3	69,9 ± 9,0	0,066
	Sim	7 (9,6)	53,6 ± 20,1	35,7 ± 19,8	

(SE = Standard Error; X – Todos os pacientes foram censurados anteriormente a tal período)

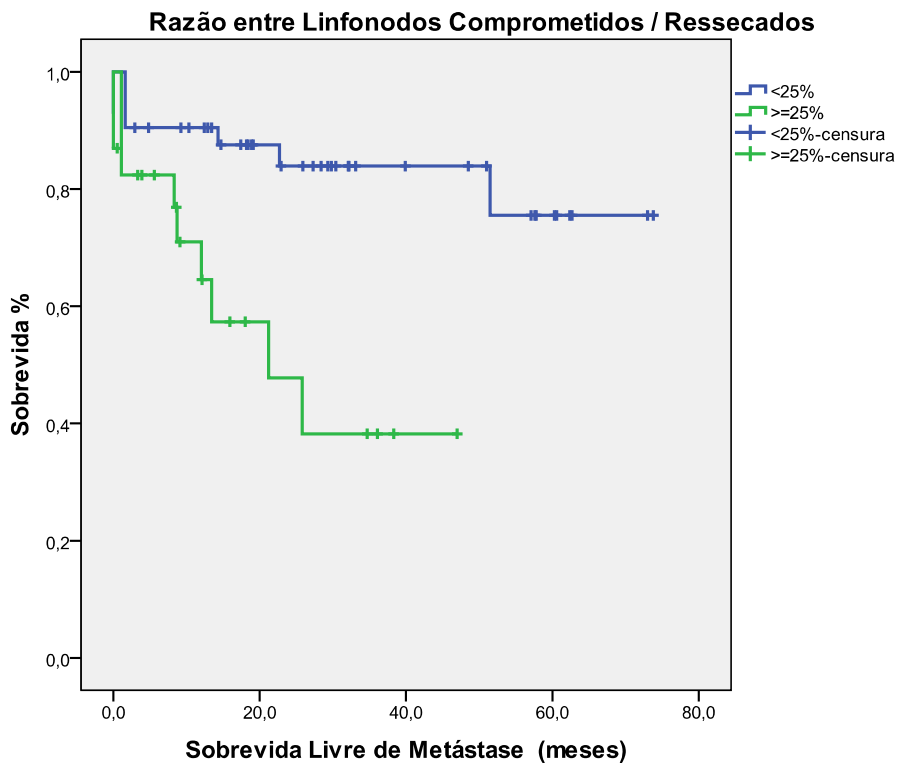


**Figura 30** - Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico

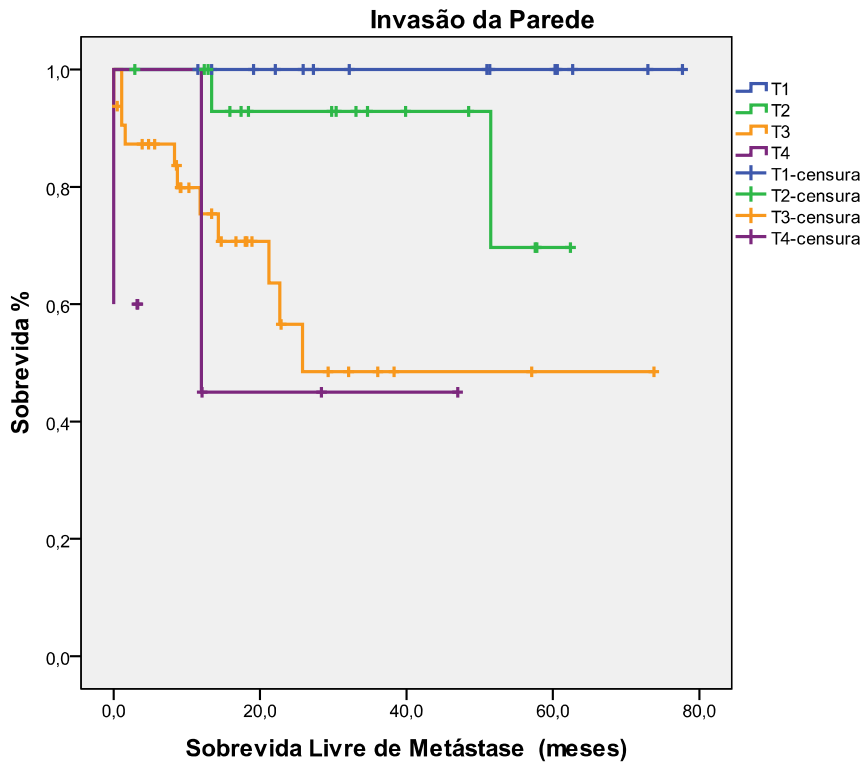




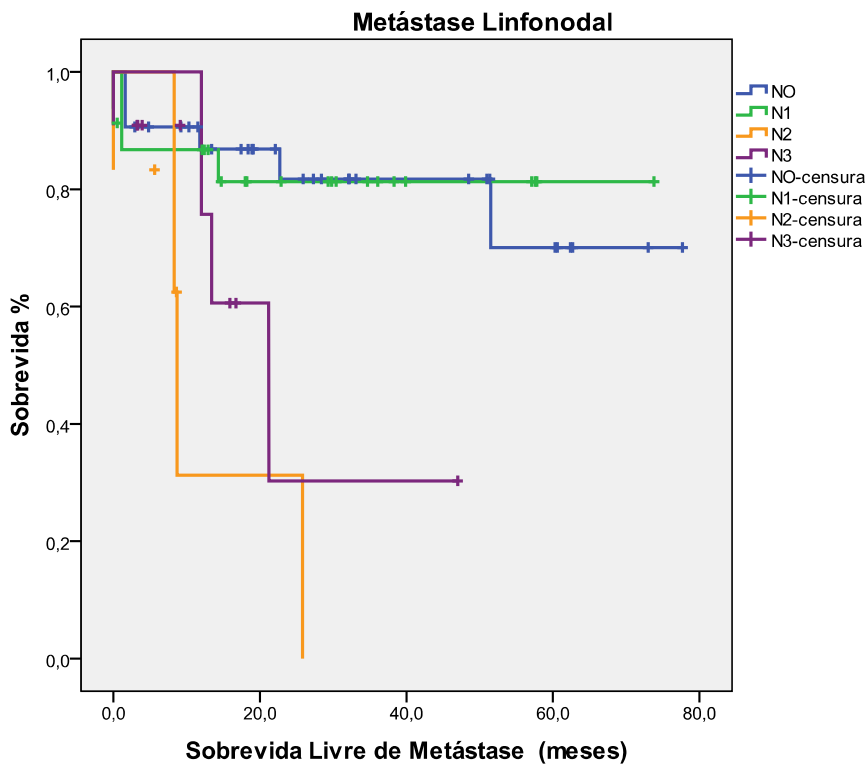
**Figura 31** - Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do intuito cirúrgico ( $p < 0,001$ )



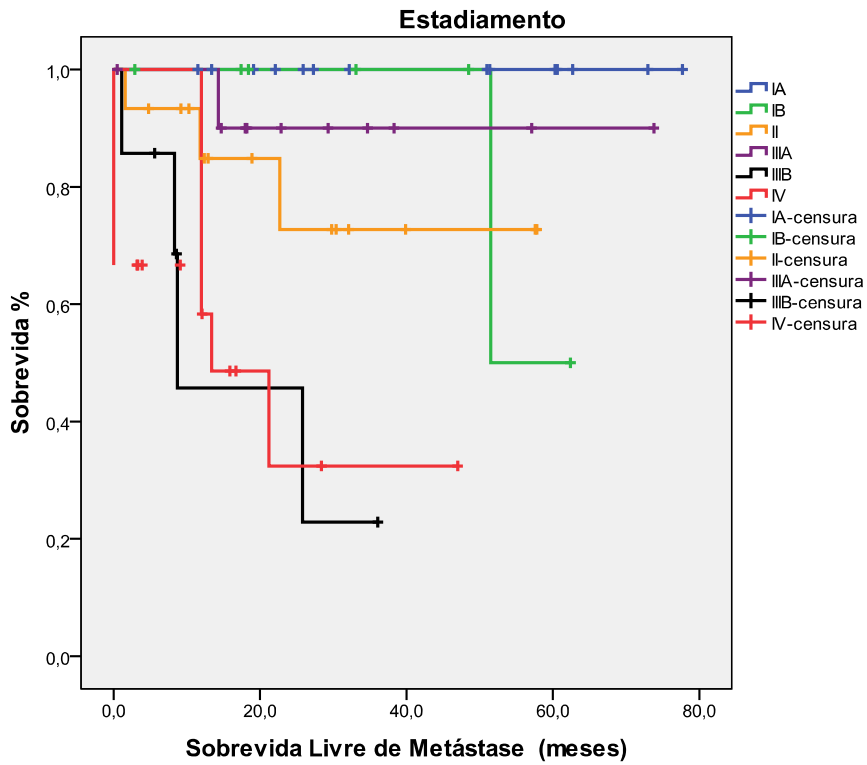
**Figura 32** - Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 65 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da razão entre linfonodos comprometidos / ressecados ( $p = 0,002$ )



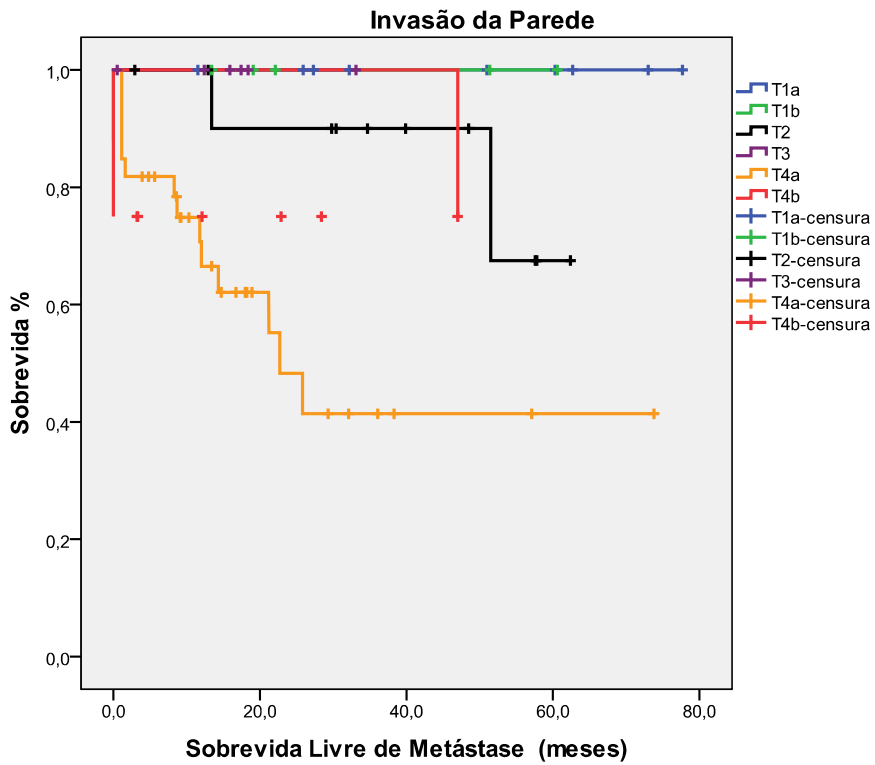
**Figura 33** - Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da invasão da parede TNM 6 ( $p < 0,001$ )



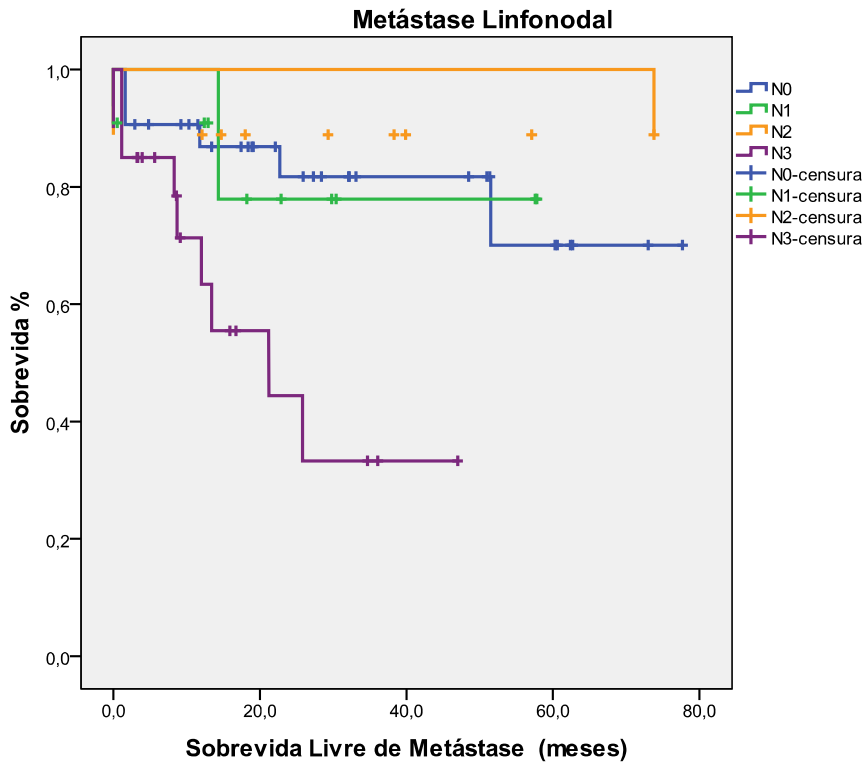
**Figura 34** - Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da metástase linfonodal TNM 6 ( $p = 0,002$ )



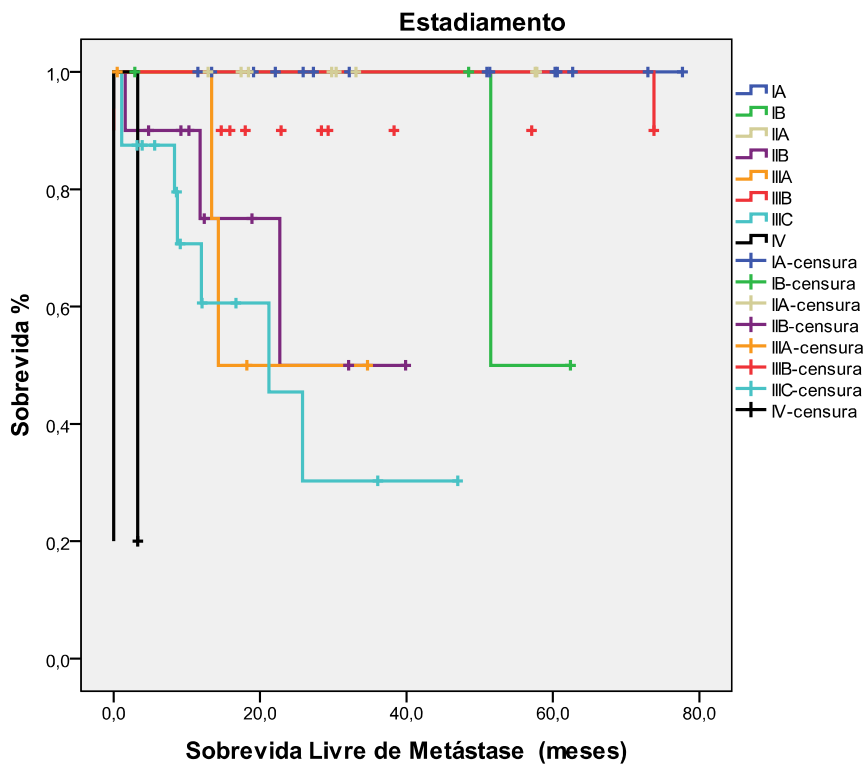
**Figura 35** - Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função estadiamento TNM 6 ( $p < 0,001$ )



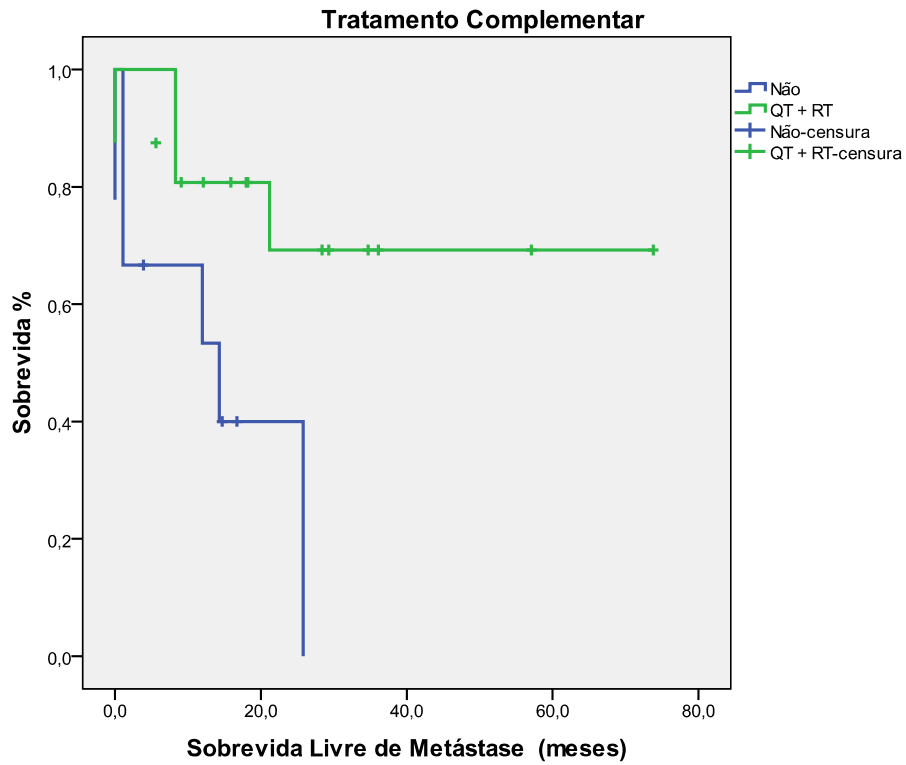
**Figura 36** - Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 73 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da invasão da parede TNM 7 ( $p = 0,008$ )



**Figura 37** - Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função da metástase linfonodal TNM 6 ( $\rho = 0,018$ )



**Figura 38** - Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 72 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do estadiamento TNM 7 ( $\rho < 0,001$ )



**Figura 39** - Curva de sobrevida livre de metástase em meses para os 25 pacientes gastrectomizados por câncer gástrico em função do tratamento complementar TNM 6 ( $p < 0,025$ )

## DISCUSSÃO

O presente estudo com pacientes submetidos à gastrectomia por câncer gástrico propôs-se a validar fatores prognósticos à sobrevida relacionados à morte pela doença, aos períodos livre de recidiva e de metástase que são amplamente discutidos na literatura.

A sobrevida doença-específica em 2 e 5 anos, determinada em nosso estudo, foi de 65,0 e 48,8%. Para cinco anos, vários estudos obtiveram taxas de 16,3%<sup>30</sup>, 55,8%<sup>37</sup>, 56,7%<sup>38</sup>, 57,6%<sup>39</sup>, 41%<sup>40</sup>.

Em relação ao sexo, a proporção masculino/feminino, ficou em 1,2, diferentemente das referências nacional e para Santa Catarina previstas pelo INCA para 2010, que seriam de 1,8 e 2,2 homens para cada mulher<sup>4</sup>. Para estudo realizado por Castro, no Estado de São Paulo, a proporção foi de 1,4<sup>28</sup>. Em nossa análise univariada, não se obteve significância estatística para as curvas de sobrevida estudadas entre o sexo masculino e feminino.

A média de idade dos casos estudados ficou em 59,9 anos, comparável aos casos estudados por Castro<sup>28</sup>, que foi de 59 anos, Ruiz, 59,4 anos<sup>24</sup> e um pouco superior a estudo desenvolvido por Kim *et al.*, na Coreia, com 10.783 pacientes, cuja idade média ficou em 53,5 anos<sup>37</sup>. Com o envelhecimento da população, o diagnóstico tem sido feito em populações mais idosas, como sugere uma base de dados da Holanda, para o período entre 1982-1992 onde 27% dos diagnósticos ocorreram para pacientes com mais de 80 anos. A idade acima de 70 anos foi fator de maior morbidade e mortalidade para dissecações ampliadas, mas que não haveria diferenças entre as taxas de ressecabilidade e curabilidade entre as diferentes faixas etárias<sup>41</sup>. Outro estudo desenvolvido por Pinto *et al.*<sup>26</sup>, por outro lado, não verificou diferenças na morbi-mortalidade entre pacientes acima e abaixo de 70 anos. Nosso estudo comparou a sobrevida entre pacientes acima e abaixo de 60 anos e não houve significância estatística entre as curvas de sobrevida doença-específica, recidiva ou metástase.

O local do estômago mais acometido pelo tumor, isoladamente, em nosso estudo, foi o antro seguido pela cárdia e corpo. Quando áreas concomitantes são afetadas, o antro continua em primeiro lugar, seguido do corpo e cárdia. Verifica-se uma tendência em algumas regiões

do mundo de mudança no sítio anatômico do câncer gástrico. Na Europa e nos EUA, o câncer proximal ou da cárdia, vem aumentando significativamente<sup>38</sup>. Wu *et al.* também constataram o aumento do câncer de cárdia nos EUA até os anos 2000 e sua estabilização até 2005, ao contrário das localizações não Cárdia, que vêm diminuindo ao longo dos anos nesse país<sup>42</sup>. Essa tendência não é verificada no Brasil e no Japão, onde predomina o câncer gástrico distal. Muitos tumores gástricos proximais apresentam comportamento muito parecido aos tumores de esôfago distal. Por não haver critérios explícitos para classificação de tumores que acometiam a junção gastresofágica, ficando a critério do cirurgião a definição quanto à origem gástrica ou esofágica, o novo sistema de estadiamento da AJCC<sup>43</sup>, determina que tumores da junção gastresofágica e aqueles que ocorrem nos 5 cm proximais do estômago, mas que atravessam a junção gastresofágica devem ser classificados como tumores esofágico, enquanto aqueles que ocorrem nos 5 cm proximais, mas que não atravessam a junção, devem ser considerados como tumores gástricos. Cânceres gástricos proximais tendem a ter pior prognóstico, em geral pela necessidade de ressecção gástrica total<sup>28</sup>. Ao avaliar as curvas de sobrevida doença-específica, comparando tumores proximais e distais e aqueles acometendo todo o estômago, encontrou-se significância estatística pelo teste de Log Rank ( $p=0,006$ ), com prognóstico desfavorável para o comprometimento geral do estômago. Por outro lado, não houve significância estatística na comparação entre os cânceres proximais e distais.

Verificou-se no presente trabalho a predominância do tipo histológico difuso (62,5%), sobre o intestinal (37,5%), apresentando relação difuso/intestinal na ordem de 1,7. Estudo publicado por Marigo *et al.*, revisando 650 casos de câncer gástrico, verificaram para década de 80, um predomínio do tipo intestinal na razão de 1,7<sup>44</sup>. Wu *et al.*, analisando 54.099 casos de adenocarcinoma de estômago nos Estado Unidos, constataram uma queda do padrão intestinal entre os anos de 1980-2005, enquanto o tipo difuso aumentou até 2000, mas voltou a cair até 2005, apresentando uma razão difuso/intestinal de 1,5. Em geral, o tipo intestinal acomete mais idosos e homens<sup>42</sup>. Em nosso estudo, o tipo histológico difuso predominou tanto entre os homens quanto entre as mulheres. Entre os idosos o tipo difuso também prevaleceu. Segundo Kim *et al.*, tipos histológicos mais diferenciados como o tipo intestinal, quando comparados com os menos diferenciados (células em anel de sinete), apresentam melhor prognóstico<sup>37</sup>. Não verificamos significância estatística entre o grupo intestinal e difuso no presente estudo.

Segundo as classificações da UICC<sup>33</sup>, a ressecção curativa (R0) é aquela que consegue excisão completa do tumor. A presença de tumor residual pós-cirurgia, seja

microscopicamente (R1), quanto macroscopicamente (R2), é considerado procedimento paliativo. As gastrectomias realizadas neste trabalho foram curativas R(0), em 75,3% dos pacientes. Na análise estatística univariada, verificou-se que a sobrevida dos pacientes submetidos à cirurgia R1/R2, apresentaram prognóstico significativamente pior para os três aspectos analisados: sobrevida doença específica ( $p < 0,001$ ), sobrevida livre de recidiva ( $p = 0,045$ ) e sobrevida livre de metástase ( $p < 0,001$ ). Margens comprometidas foram a principal causa de tumor residual. Um novo conceito em termo de ressecção R0 seria o papel da quimiorradioterapia pré ou pós-operatório como meio de alcançar a cirurgia curativa naqueles pacientes com tumores em estadio mais avançado, seja para tentar eliminar possíveis resíduos tumorais nas margens ressecadas, seja para tentar eliminar células metastáticas já disseminadas em linfonodos não ressecados<sup>45</sup>. Kim *et al.* alcançaram sobrevida em 5 anos de 64,8, para ressecções R0 e, 9,9 e 8,2 para ressecções R1 e R2 respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Na análise multivariada, intuito cirúrgico foi considerado fator prognóstico independente para o câncer gástrico, com RR de 3,6735 ( $p = 0,0147$ )<sup>37</sup>.

Segundo Coimbra<sup>39</sup>, a gastrectomia total tem sido associada a maior morbimortalidade que a gastrectomia subtotal, particularmente em pacientes com idade superior a 60 anos (OR 4,23 IC 95% 1,09-12,05) e comorbidades pré-operatória (OR 1,25 IC 95% 1,13-8,12) são fatores preditivos independentes associados a morbidade após gastrectomia total por câncer gástrico. Ruiz *et al.*, em estudo com 801 pacientes submetidos a gastrectomia com linfadenectomia D2, tiveram taxa de morbidade e mortalidade de 6,8% e 2,2%, respectivamente, para gastrectomia subtotal e 20,7% e 4,1%, respectivamente, para gastrectomia total<sup>24</sup>. A sobrevida em 5 anos também foi significativamente melhor ( $p = 0,011$ ) para pacientes com gastrectomia subtotal. A morbimortalidade atribuída à gastrectomia total está particularmente associada às fístulas, à ressecção de outros órgãos, como o baço e a cauda do pâncreas<sup>28</sup>. Obtivemos uma sobrevida doença-específica para 2 e 5 anos para gastrectomia subtotal de 74,1 e 61,9% e para gastrectomia total de 50,6 e de 30,7% ( $p = 0,024$ ), não havendo significância relacionada à sobrevida livre de recidiva e de metástase.

Um aspecto fundamental para um estadiamento mais preciso do adenocarcinoma gástrico, além da análise da invasão da parede e da presença ou não de metástase à distância, é a investigação do comprometimento metastático dos linfonodos que drenam o estômago. A via de disseminação básica do câncer gástrico é a invasão da parede, dos linfonodos e a via hematogênica. A invasão da parede apresenta relação estreita com o acometimento linfonodal.



A chance de comprometimento linfonodal quando o tumor encontra-se restrito à mucosa, varia de 2-3%, quando acomete a submucosa, entre 16,6–23%, com o acometimento da muscular própria, eleva-se para 44–50% e para lesões que acometem a serosa, 64%<sup>20, 23, 38</sup>. Mu-Sung, estudando câncer gástrico precoce, detectou linfonodos positivos em 4,1% dos pacientes com invasão apenas da mucosa e 24,3% para aqueles com invasão da submucosa<sup>46</sup>. A possibilidade de metástase linfonodal ainda em estágios precoces de desenvolvimento tumoral revela a importância de se efetuar uma adequada análise dos linfonodos em pacientes com câncer gástrico. A UICC orienta que pelo menos 15 linfonodos sejam examinados após gastrectomia por câncer gástrico UICC<sup>33</sup>.

Em nosso estudo, 21 pacientes apresentaram 10 ou menos linfonodos ressecados, dos quais 6 não apresentaram nenhum linfonodo ressecado, cujos estádios foram (T1a=2, T1b=2 T4a=2). A possibilidade de se efetuar um estadiamento preciso, nessa situação, fica bastante comprometida. Conforme sugerem Smith *et al.*, em estudo realizado com 3.814 pacientes, em diversos estádios, houve uma tendência estatisticamente significativa ( $P < 0,0001$ ), de se encontrar um linfonodo positivo para cada cinco linfonodos examinados em todos os pacientes avaliados. Ressalta, assim, a importância de cirurgiões e patologistas de avaliarem um número maior de linfonodos para evitar o subestadiamento do tumor<sup>32</sup>. Deng *et al.* compararam pacientes com metástase linfonodal positiva *versus* metástase linfonodal negativa. A sobrevida em 5 anos para o primeiro grupo foi de 33,2%, enquanto que no segundo foi de 85,5% ( $p < 0,001$ )<sup>47</sup>.

A linfadenectomia D2 ou ampliada é apontada por vários estudos como sendo a forma de melhor estadiar o tumor e aumentar a sobrevida do doente. Ilias *et al.* simularam a realização de linfadenectomia em 57 pacientes gastrectomizados com linfadenectomia D2. Concluiu, após análise, que dos 10 pacientes com estadio IIIa, 2 passaram para o estadio II e 1 para o estadio IB. Dos 21 pacientes IIIB, 18 migraram para o estadio IIIA e dos 3 pacientes em estadio IV, todos migraram para IIIB. Ou seja, quase 50% dos pacientes, se tivessem sido submetidos à linfadenectomia D1, teriam sido subestadiados. Importante ressaltar, que todos os pacientes em estádios IA, IB e II, não apresentaram alteração de estadio<sup>29</sup>. O melhor resultado na sobrevida de pacientes submetidos à linfadenectomia D2, quando comparados a pacientes submetidos a D1 no mesmo estadio, pode ser explicada, entre outros motivos pelo real estadiamento do primeiro grupo em detrimento do subestadiamento e uma falsa sobrevida esperada para o segundo grupo.

Quiroz et al., em estudo envolvendo 137 pacientes com câncer gástrico avançado, compararam a sobrevida em 5 anos para pacientes submetidos a D1 versus D2 e verificaram que a mesma foi de 12,6% e 30,2%<sup>30</sup>. Outro estudo comparando pacientes de 4 grupos (T1/2N0, T3N0, T1/2N1 e T3N1), verificou maior sobrevida a medida que o número de linfonodos ressecados foi aumentando de 10 a 40. Para cada 10 linfonodos ressecados, a sobrevida aumentou em 7,6%, 11%, 5,7% e 7% em cada grupo respectivamente<sup>32</sup>. Por outro lado, estudo realizado por Hartgrink *et al.*, com 711 pacientes, não constatou benefício na sobrevida nos diversos grupos estudados, apenas pacientes em estágio N2 apresentariam uma taxa de sobrevida maior quando submetidos a D2, mas não teria como definir antes da cirurgia quais pacientes seriam classificados como N2<sup>41</sup>.

A resistência, principalmente no ocidente, relacionadas a execução de linfadenectomias ampliada, refere-se, principalmente, à morbidade e mortalidade associadas. Constatou-se que a ressecção da cauda do pâncreas e a esplenectomia deve ser evitada nas linfadenectomias ampliadas, a menos que haja infiltração tumoral, pois é um fator associado ao aumento da morbi-mortalidade<sup>24,26</sup>.

Em nosso estudo, as gastrectomias não seguiram o protocolo japonês, especificando quais os linfonodos foram dissecados de cada estação. Assim, considerou-se uma linfadenectomia ampliada quando o número de linfonodos ressecados foi maior ou igual a 25 linfonodos e descrição cirúrgica de linfadenectomia em artérias do tronco celíaco. Cornejo e Portanova consideram, como referência para uma linfadenectomia ampliada, o número de linfonodos ressecados igual ou maior que 25 linfonodos<sup>48</sup>. Outros autores também consideram linfadenectomia com 25 linfonodos ressecados como parâmetro para o melhor prognóstico de sobrevida<sup>39, 48</sup>. Linfadenectomia com 25 ou mais linfonodos ressecados foi observada em 35,7% de nossos pacientes, com sobrevida em 2 e 5 anos estimada de 88,0 e 66,6% respectivamente. Enquanto para menos de 25 linfonodos a sobrevida, para os mesmos períodos, ficou em 57,6 e 40,6, respectivamente. Coimbra *et al.*, encontraram taxas de sobrevida semelhantes para 5 anos, 42,8% para menos de 25 linfonodos e 61,8% para 25 ou mais<sup>39</sup>. Kim *et al.*, embora consideram 26 linfonodos ressecados, como número de corte, obtiveram significância estatística apenas para os estádios II ( $p=0,0352$ ) e IIIA ( $p=0,0052$ ), com sobrevida em 5 anos de 70,1% e 52,9%<sup>37</sup>. Em relação à sobrevida livre de recidiva e de metástase, o número de linfonodos ressecados ( $<25$  ou  $\geq 25$ ) não teve impacto significativo nos pacientes de nosso estudo, o que também foi constatado por Coimbra<sup>39</sup>. Pacientes sem metástase linfonodal tiveram sobrevida média maior quando submetidos a D2 *versus* D1 (49,8

versus 23,5 meses  $p = 0,006$ ) e quando mais de 20 linfonodos foram ressecados (47,5 versus 21,4 meses  $p = 0,012$ )<sup>47</sup> Estes últimos dados sugerem que mesmo pacientes com ausência de invasão linfonodal seriam beneficiados com linfadenectomias mais amplas.

Considerando que a classificação TNM é fortemente afetada pelo número de linfonodos examinados, gastrectomias com linfadenectomias mais restritivas teriam o estadiamento para categoria N significativamente afetadas, ocorrendo o fenômeno de “migração de estadio”, que ocorre em torno de 15% dos pacientes com menos de 15 linfonodos ressecados<sup>39, 40</sup>. Assim, a razão entre linfonodos comprometidos e ressecados, “*N-ratio (NR)*” é uma nova variável que vem sendo considerada para ser associada à análise da metástase linfonodal e possibilitar um estadiamento mais preciso do câncer gástrico. Um estudo italiano<sup>49</sup> dividiu 1.853 pacientes em 2 grupos: 1.421 pacientes que tinham mais de 15 linfonodos ressecados (grupo 1) e 432, com menos de 15 linfonodos ressecados. Os intervalos para classificação NR foram: 0%, 1-9%, 10-25%, > 25%. Tal estudo concluiu que as curvas de sobrevida baseadas na relação NR não apresentam significância estatística entre os grupos 1 e 2, ou seja, ela poderia ser utilizada de maneira mais fidedigna tanto para as linfadenectomias mais amplas quanto para aquelas com número mais reduzido de linfonodos ressecados.

Embora nosso trabalho não tenha estabelecido categorias NR para análise, utilizamos como ponto de corte  $NR \geq 25\%$  e verificamos um impacto estatisticamente significativo tanto na sobrevida doença-específica ( $p=0,001$ ), quanto na sobrevida livre de metástase ( $p = 0,002$ ). Para 2 anos, a sobrevida doença-específica foi de 42,5% e para 5, todos nossos pacientes haviam sofrido censura. Um trabalho indica, para 5 anos, 21%<sup>39</sup>. A sobrevida livre de doença, no nosso caso, de metástase, pois para recidiva não foi estatisticamente significativa, foi de 47,8%, para 2 anos, Na literatura, para 5 anos, foi de 17,6%<sup>39</sup>

A AJCC em conjunto com a UICC lançaram, em 2010, a sétima edição do TNM. Apresentando mudanças no estadiamento tanto da categoria T, quanto da categoria N. Além disso, o estadiamento recebeu mais 2 categorias (anexo 6). Embora tenhamos efetuados as curvas de sobrevida segundo a classificação atual, baseamos nossa análise, a partir da classificação anterior, TNM 6 (anexo 5), tendo em vista que a maioria dos trabalhos já publicados apresentam suas análises segundo a edição anterior e, principalmente, devido ao fato que, pelos limites de nossa casuística, o fracionamento da mesma segundo as categorias

do TNM 7 dificultariam nossa análise. De outro modo, considerando oportuno, poderemos apresentar algum comentário tendo como referência a classificação de 2010.

A invasão da parede é o primeiro mecanismo de disseminação do tumor. Tumor restrito à camada mucosa e submucosa é chamado de câncer gástrico precoce. Enquanto aquele que ultrapassa a serosa e acomete tecidos, estruturas e órgãos adjacentes ao estômago, é chamado de Câncer gástrico localmente avançado. Países orientais, com grande incidência de câncer gástrico, como Japão e Coreia, efetuam exames de rastreio para o câncer gástrico para toda população. Por isso, o câncer gástrico, nesses países é diagnosticado precocemente, apresentando elevadas taxas de cura. Por outro lado, nos países do ocidente, falta de rastreio faz com que o diagnóstico seja tardio, comprometendo significativamente a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes<sup>45</sup>. A invasão da parede é considerada uma variável independente no prognóstico do câncer gástrico. Considerando a classificação do TNM 6, em nosso estudo, 19,2% dos pacientes foram classificados com T1. 23,3% foram T2. 43,8%, T3 e, 13,7%, T4. Taxas semelhantes foram encontradas por Castro<sup>28</sup>, T1 (17,6%), T2 (22,4%), T3 (51,2%) e T4 (8,8%). Em relação à sobrevida global em 2 e 5 anos, ela foi de 100% para ambos os períodos em T1, de 93,8% para ambos os períodos em T2, 44,0% e 17,6% para T3 e 30% em 2 anos para T4, sendo que para esta categoria, todos pacientes foram censurados para 5 anos ( $p < 0,001$ ). Comparando também a sobrevida encontrada por Castro, encontramos para 2 e 5 anos, aproximadamente, para T1 (85 e 72%), T2 (72 e 50%), T3 (45 e 25%) e T4 (40% para 2 anos) pois todos foram censurados para 5 anos em T4. Fica evidente através dos dois estudos, que o diagnóstico precoce, enquanto a lesão tumoral limita-se às camadas mais superficiais da parede gástrica é fundamental para cura cirúrgica e melhoria da sobrevida. A invasão da parede apresentou significância estatística para as outras duas curvas de sobrevida dessa análise, sobrevida livre de recidiva local ( $p = 0,034$ ) e sobrevida livre de metástase ( $p = 0,001$ ). Com relação à sobrevida livre de recidiva, de T1 para T3, para 2 e cinco anos, obtivemos as seguintes taxas: 100 e 100%, 92,3 e 92,3%, 75,3 e 60,3%. Para T4, foi discrepante, pois os pacientes dessa categoria não apresentaram recidiva, sendo então, todos censurados e assim apresentando uma sobrevida livre de recidiva de 100%. Mas ao analisarmos a sobrevida global desses pacientes T4, apresentada acima, verificamos que apenas 30% deles estavam vivos em 2 anos e nenhum em 5 anos, ou seja, foram à óbito antes que a recorrência do tumor pudesse ocorrer. Quanto à recorrência da doença como metástase à distância, parece que à medida que o tumor infiltra as paredes gástricas, aumentam as chances de disseminação hematogênica. A sobrevida livre de metástase para 2 e 5 anos para T1 a T4

foi de 100 e 100%, 92,9 e 69,6%, 56,6 e 48,5% e 45%. Para 5 anos todos pacientes estavam censurados. Coimbra et al<sup>39</sup>. obtiveram para 5 anos as seguintes taxas de sobrevida segundo a invasão da parede (T1 – T4), 93,6%, 82,6%, 50,5% e 0,0% ( $p < 0,001$ ).

O comprometimento linfonodal, segundo o TNM 6 é avaliado através da categoria N (N0 – N3). Como já discutido anteriormente, a metástase linfonodal está diretamente relacionada à sobrevida e considerado por alguns autores o principal fator prognóstico para pacientes submetidos à ressecção radical por câncer gástrico. A discussão entre linfadenectomia ampliada ou limitada, ainda não é consenso. Em nosso estudo, verificamos uma sobrevida doença-específica em função da categoria N ( $p = 0,002$ ), para 2 e 5 anos de 82,2 e 65,8% para N0, 60,1 e 54,6% para N1, 33,3 e 0% para N2 e 40,9% para N3. Para categoria N3 todos os pacientes foram censurados, para 5 anos. Em seu estudo, Castro encontrou sobrevida para 2 anos em torno de 90,0, 81,0, 38,0, e 30,0%, para N0 a N3 respectivamente<sup>28</sup>. Para uma série de estudos, a sobrevida em 5 anos, para N0 – N3 variou de 84,0-77,1%, 55,9-40,2%, 47-25,3% e 18-7,7%, respectivamente<sup>39, 40, 46, 50</sup>. As diferenças significativas verificadas em praticamente todos os estadios da categoria N poderiam estar relacionadas ao número reduzido de linfonodos ressecados em alguns pacientes, fazendo com que houvesse um subestadiamento nessa categoria. A sobrevida livre de recidiva e de metástase também apresentou significância estatística na análise univariada,  $p = 0,028$  e  $p = 0,002$ . As curvas de sobrevida livre de recidiva local e de metástase demonstram que à medida que o comprometimento linfonodal eleva a classificação do doente do estadio N0 para o N3, a sobrevida livre de doença tende a diminuir. Obtivemos para 2 anos, 91,6%, 94,7%, 80,0% e 66,7% de sobrevida livre de recidiva local para os estadios N0 a N3, respectivamente. A sobrevida livre de metástase, para 2 e 5 anos, foi de 86,8 e 70,7%, 81,3 e 81,3%, 31,3 e 0% e 30,3%. Para 5 anos, todos os pacientes foram censurados para N3. Pelo número pequeno de casos de recidiva local em nosso estudo, a avaliação das diferenças para o período de 2 e 5 anos fica prejudicado. Coimbra et al. obtiveram taxas de sobrevida livre de doença de 96,8%, 59,1%, 35,1% e 9,0% para os estadios N0 a N3<sup>39</sup>.

O último aspecto a ser analisado em relação às categorias TNM é a metástase. Dos pacientes estudados, 24,65% deles apresentaram metástase a distância, dos quais 6 já à cirurgia. Na análise univariada, com  $p < 0,001$ , a sobrevida doença-específica em função doença metastático a distância, em 2 anos foi de 37,0 e 72,8% para M1 e M0. Para 5 anos, todos os pacientes foram censurados no grupo com metástase. Alguns trabalhos apontam para

sobrevida global em 2 anos de 35%<sup>28</sup> e em 5 anos de 10%<sup>28</sup>, 1,5%<sup>42</sup>. Excluindo-se um paciente com sobrevida pós-metástase de 32,9 meses, a média de sobrevida a partir do diagnóstico da metástase foi de 5,5 meses, demonstrando seu impacto na evolução da doença. Em nosso trabalho, a carcinomatose peritoneal foi o principal sítio de metástase à distância. Na literatura, a sobrevida média após metástase é inferior a 6 meses<sup>43</sup>.

O estadiamento TNM é a forma de se agrupar todos os pacientes com características semelhantes nas categorias anteriores, possibilitando a indicação da terapêutica mais adequada para cada estadio. Baseado na classificação do TNM 6, uma série de estudos indica que entre 5,7-19,4% dos pacientes encontram-se no estadio IA, 6,7-15,0%, no IB, 8,6-24,2%, no II. 16,0-31,0%, no estadio IIIA, 7,6-23,3%, no IIIB e 7,0-46,8%, no IV<sup>24, 25, 27, 37, 39</sup>. Para os mesmos estudos, a sobrevida para 5 anos variou entre 100,0-85,8% para o estadio IA, 82,5-75,0%, 76,5-60,0%, 57,0-44,0%, 48,0-29,6% e 18,0-6,9%, para os estadios IB, II, IIIA, IIIB e IV, respectivamente. Encontramos incidências de 19,4% para o estadio IA, 9,7% para o IB, 20,8%, 15,3%, 9,7% e 25% para os demais estadios II-IV, respectivamente. Comparativamente, nossos dados são semelhantes aos encontrados nos referidos estudos. A sobrevida de nossos pacientes em 5 anos foi de 100% para os estadios IA e IB, e 50,9% para o estadio IIIA ( $p < 0,001$ ). Para os demais estadios, todos os pacientes foram censurados. Informações do *National Cancer Data Base*, dos EUA, publicadas *AJCC Staging Manual 6th*<sup>36</sup>, apresentam a sobrevida para um grupo de 32.532 pacientes submetidos à gastrectomia por câncer gástrico. Para 2 e 5 anos, a sobrevida encontrada foi de 88 e 78%, 75 e 58%, 55 e 34%, 39 e 20%, 24 e 8% e 17 e 7%, respectivamente para os estadios IA a IV. Verificamos para o período de 2 anos, para os mesmos estadios, 100%, 100%, 68,9%, 63,6%, 28,6% e 37,0%. A sobrevida livre de metástase também é reflexo do estadio dos pacientes. Pacientes em estadios iniciais IA e IB apresentam sobrevida livre de doença próximo a 100% em 2 anos, enquanto para estadios avançados, IIIB e IV é inferior a 45 % ( $p = 0,002$ ). Coimbra *et al.* encontrou sobrevida livre de doença (metástase e recidiva local) em 5 anos, de 100%, 90%, 92%, 49%, 25,1% e 8% para os estadios IA e IV<sup>39</sup>. Nossos dados foram conflitantes, sendo de 10%, 50%, 72%, 90% 22,9%, para os estadios de IA e IIIB.

O tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia parece ter uma resposta melhor na sobrevida de pacientes com câncer gástrico que quando são usadas isoladamente. A vantagem na associação estaria no fato de que uma quimioterapia adequada sensibilizaria as células tumorais à radiação, aumentando a eficácia do tratamento e combatendo metástases à distância<sup>20</sup>. Em nosso estudo, analisamos o impacto da terapia adjuvante (quimioterapia

isoladamente ou quimioterapia associada à radioterapia) em relação aos pacientes que não realizaram terapia adjuvante. A análise foi limitada apenas aos pacientes dos estadios III e IV, visto que nos demais estadios, poucos haviam utilizado tratamento complementar. O uso apenas de quimioterapia não teve significância estatística em nossa análise. Por outro lado, a utilização de quimioterapia associada à radioterapia teve significância estatística para sobrevida doença-específica ( $p = 0,019$ ) e sobrevida livre de metástase ( $p = 0,025$ ). Para o grupo que não realizou quimioradioterapia, a sobrevida livre de metástase foi de 40% e de 69,2% para aquele que realizou, em 2 anos. A sobrevida doença-específica para o grupo que não realizou quimioradioterapia, para 2 e 5 anos foi de 13,9 e 0%, enquanto para aquele que realizou, foi de 55,6 e 31,7%. Macdonald *et al.*, em um estudo envolvendo pacientes de diversos estadios, também compararam um grupo submetido apenas à cirurgia com outro que recebeu terapia adjuvante com quimioterapia associada à radioterapia, encontrando melhora na sobrevida global e na sobrevida livre de recidiva<sup>51</sup>.

A presença de metástase à distância implica na impossibilidade de tratamento curativo para o paciente. As condutas paliativas, sejam cirúrgicas ou através da quimioterapia associada ou não à radioterapia, terão como finalidade a melhor qualidade de vida para o paciente<sup>20</sup>. A sobrevida dos pacientes que apresentaram doença metastática à distância foi significativamente inferior aos que não apresentaram ( $p < 0,001$ ). Para 2 anos, foi de 72,8% para os que não apresentaram, e de 37% para o que apresentaram. Para 5 anos todos os pacientes com metástase foram censurados. Os dois principais focos metastáticos encontrados nos pacientes por nós estudados foram o peritoneal e o hepático. Estudo realizado por Maehara *et al.*, a sobrevida média em um ano para a disseminação peritoneal foi de 22,5%, para metástase hepática foi de 14,7%, e quando ambas estão associada, 4,8%<sup>52</sup>. Em nossa série, verificou-se também que a taxa de sobrevida livre de recidiva local, em 2 anos, foi significativamente menor em pacientes que apresentaram doença metastática ( $p = 0,006$ ).

## CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos nesse estudo, podemos concluir que a sobrevida dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico por adenocarcinoma gástrico está significativamente relacionada a variáveis como Intuito Cirúrgico, a Linfadenectomia Ampliada e a Razão entre Linfonodos Ressecados e Comprometidos. Embora não tenhamos conseguido determinar, em nossa casuística, se tais variáveis representavam fatores independentes de prognóstico, vários estudos já o fizeram. Tanto as categorias do TNM, quanto o estadiamento mostraram-se efetivos para análise da sobrevida dos pacientes.

Estudos com casuísticas maiores são fundamentais para melhor caracterizar os portadores de câncer gástrico no Estado de Santa Catarina e a efetividade do tratamento instituído.

Os resultados obtidos no presente estudo são consistentes com a literatura consultada.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

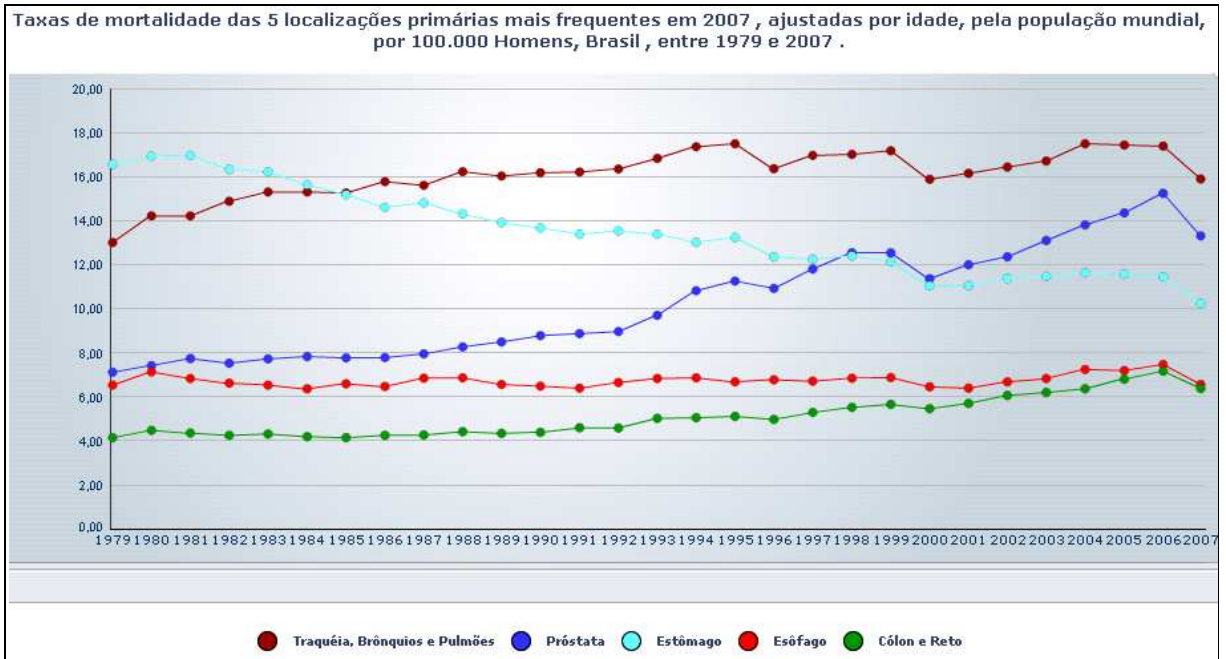
1. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006 Jan 21;12(3):354-62.
2. Kubota T. Is Gastric Cancer Decreasing? *JMAJ*. 2003;46(6):246-50.
3. IARC. Globocan Cancer Fact Sheet Lyon - France: IARC; 2008 [updated 2010; cited 2011 10 abr.]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/stomach.asp>.
4. Saúde. INdCMd. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. In: Câncer INd, editor. Rio de Janeiro 2009.
5. INCA. Mortalidade por Câncer. Brasília DF. 1996 [updated 2011; cited 2011 20 de abr.]; Available from: <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/>.
6. Kobayasi S, Rodrigues MAM. Etiopatogenia do Câncer Gástrico e Investigação Experimental. In: Gama-Rodrigues JJ, Del Grande JC, Martinez JC, editors. *Tratado de Clínica Cirúrgica do Sistema Digestório*. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 547-52.
7. Kato S, Tsukamoto T, Mizoshita T, Tanaka H, Kumagai T, Ota H, et al. High salt diets dose-dependently promote gastric chemical carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils associated with a shift in mucin production from glandular to surface mucous cells. *International Journal of Cancer*. 2006;119(7):1558-66.
8. Nomura AMY, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Goodman MT, Stemmermann GN. Case-control study of diet and other risk factors for gastric cancer in Hawaii (United States). *Cancer Causes and Control*. 2003;14(6):547-58.
9. Bae JM, Lee EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. *Gastric Cancer*. 2008;11(1):23-32.
10. Ladeiras-Lopes R, Pereira A, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes and Control*. 2008;19(7):689-701.
11. Mbulaiteye SM, Hisada M, El-Omar EM. *Helicobacter Pylori* associated global gastric cancer burden. *Front Biosci*. 2009;14:1490-504.
12. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001 Sep;49(3):347-53.
13. Kikuchi S. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2002;5(1):6-15.

14. Kapoor N, Bassi A, Sturges R, Bodger K. Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut*. 2005 Jan;54(1):40-5.
15. Malheiros CA, Kassab P. Diagnóstico e Determinação do Estádio do Câncer Gástrico. In: In: Gama-Rodrigues JJ, Del Grande JC, Martinez JC, editors. *Tratado de Clínica Cirúrgica do Sistema Digestório*. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 566-71.
16. Kumar V, Abbas A, K FN. Robbins e Cotran: Bases patológicas das doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
17. Abib AR, Oliveira IMd, Koifman S. Histopatologia do câncer de estômago (classificação de Lauren) em amostra de pacientes hospitalares no Rio de Janeiro, 1980-1995. *Cadernos de Saúde Pública*. 1997;13:S99-S104.
18. Roukos DH. Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat Rev*. 2000 Aug;26(4):243-55.
19. Del Grande JC, Fernandes FAMH. Tratamento Cirúrgico Radical do Câncer Gástrico Avançado. In: In: Gama-Rodrigues JJ, Del Grande JC, Martinez JC, editors. *Tratado de Clínica Cirúrgica do Sistema Digestório*. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 603-14.
20. Gama-Rodrigues JJ, Lopasso FP, Del Grande JC, Safatle NF, Bresciani C, Malheiros CA, et al. Câncer do estômago: Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento. São Paulo: Organização Andrei Editora; 2002.
21. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2007;10(1):1-11.
22. Kume K. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: Current and original devices. *World J Gastrointest Endosc*. 2009 Oct 15;1(1):21-31.
23. Gama-Rodrigues JJ, Bresciani CJC, Rocha-Santos V, Jacob CE. Tratamento Cirúrgico Radical do Câncer Gástrico Precoce. In: In: Gama-Rodrigues JJ, Del Grande JC, Martinez JC, editors. *Tratado de Clínica Cirúrgica do Sistema Digestório*. São Paulo Atheneu; 2006. p. 595-602.
24. Ruiz E, Sanchez J, Celis J, Payet E, Berrospi F, Chavez I, et al. Câncer gástrico localizado: resultados quirúrgicos de 801 pacientes tratados con linfadenectomia D2. *Rev gastroenterol Perú*. 2009;29(2):124-31.
25. Kesley R, Correa JHS, Castro L, Souza Filho O, Oliveira IM, Pinto CE, et al. Lymph Nodes Number in Surgical Specimen Modifies Prognosis in Advanced Stage Gastric Cancer Patients: Study of the Will-Rogers Phenomenon. *Appl cancer res*. 2005;25(3):122-9.
26. Pinto CE, Sousa Filho O, Correa JHS, Landim FM, Kuroda BR. Estudo da morbi-mortalidade relacionado à gastrectomia à D2. *Rev bras cancerol*. 2001;47(4):397-401.
27. Toneto MG, Hoffmann A, Conte AF, Schambeck JPL, Ernani V, Souza HPd. Linfadenectomia ampliada (D2) no tratamento do carcinoma gástrico: análise das complicações pós-operatórias. *Rev Col Bras Cir*. 2008;35(4):229-34.

28. Castro OAP. Fatores prognósticos nas gastrectomias com linfadenectomia D2 por adenocarcinoma gástrico. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2008.
29. Ilias EJ, Malheiros CA, Kassab P, Castro OAP. Linfadenectomia no adenocarcinoma gástrico. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2006;52(4):270-2.
30. Yan-Quiroz EF, Diaz-Plasencia JA, Burgos-Chavez OA, Rojas-Vergara AM, Santillan-Medina J, Vilela-Guillen ES, et al. [Five-year survival prognosis factors in patients with resectable advanced serosa exposed gastric carcinoma]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2003 Jul-Sep;23(3):184-91.
31. Liu C, Lu P, Lu Y, Xu H, Wang S, Chen J. Clinical implications of metastatic lymph node ratio in gastric cancer. *BMC Cancer*. 2007;7:200.
32. 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 Oct 1;23(28):7114-24.
33. Saúde. Md, Saúde. SdAà, Câncer. INd. TNM: Classificação de Tumores Malignos. . 6ª ed. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2004.
34. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol*. 2010 Dec;17(12):3077-9.
35. Martinez JC, Del Grande JC, Herbella FAMF. Ressecção Paliativa no Câncer Gástrico. In: In:, Gama-Rodrigues JJ, Del Grande JC, Martinez JC, editors. *Tratado de Clínica Cirúrgica do Sistema Digestório* São Paulo: Atheneu; 2006. p. 582-8.
36. AJCC;, Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch MC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002.
37. Kim J-P, Lee J-H, Kim S-J, Yu H-J, Yang H-K. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 1998;1(2):125-33.
38. Huang CM, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Lin BJ, et al. Prognostic impact of dissected lymph node count on patients with node-negative gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2009 Aug 21;15(31):3926-30.
39. Coimbra FJ, Costa WL, Jr., 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 Jan;37(1):47-54.
40. Persiani R, Rausei S, Antonacci V, Biondi A, Casella F, Ciccoritti L, et al. Metastatic lymph node ratio: a new staging system for gastric cancer. *World J Surg*. 2009 Oct;33(10):2106-11.
41. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, 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 Jun 1;22(11):2069-77.

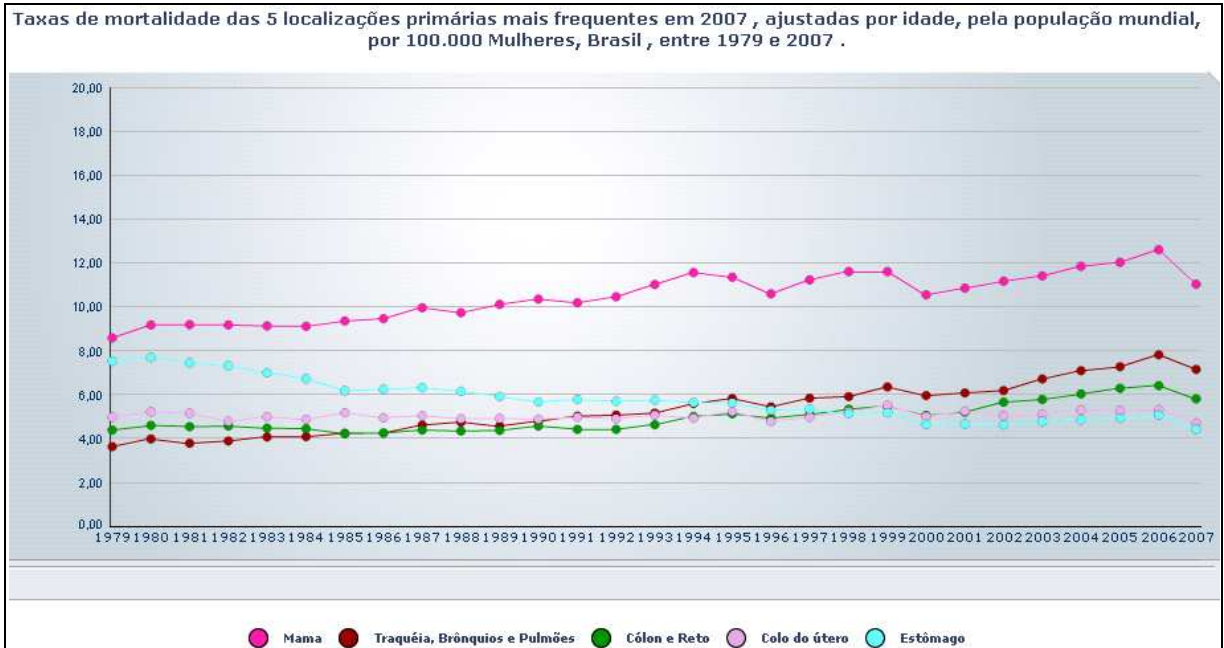
42. Wu H, Rusiecki JA, Zhu K, Potter J, Devesa SS. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Jul;18(7):1945-52.
43. AJCC;. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
44. Marigo C, Okuyama MH, Santo GC. Tipos histológicos e mortalidade por câncer gástrico em São Paulo. *Cadernos de Saúde Pública.* 1997;13:S93-S7.
45. Biondi A, Persiani R, Cananzi F, Zoccali M, Vigorita V, Tufo A, et al. R0 resection in the treatment of gastric cancer: room for improvement. *World J Gastroenterol.* 2010 Jul 21;16(27):3358-70.
46. Sung CM, Hsu CM, Hsu JT, Yeh TS, Lin CJ, Chen TC, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2010 Nov 7;16(41):5252-6.
47. Deng J, Liang H, Sun D, Zhang R, Zhan H, Wang X. Prognosis of gastric cancer patients with node-negative metastasis following curative resection: outcomes of the survival and recurrence. *Can J Gastroenterol.* 2008 Oct;22(10):835-9.
48. Cornejo C, Portanova M. [Comparative study of D1 and D2 ganglionic dissection in advanced gastric cancer at Rebagliati Hospital]. *Rev Gastroenterol Peru.* 2006 Oct-Dec;26(4):351-6.
49. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D, Marrelli D, 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: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg.* 2007 Apr;245(4):543-52.
50. Heise K, Bertran E, Andia ME, Ferreccio C. Incidence and survival of stomach cancer in a high-risk population of Chile. *World J Gastroenterol.* 2009 Apr 21;15(15):1854-62.
51. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001 Sep 6;345(10):725-30.
52. Maehara Y, Moriguchi S, Kakeji Y, Kohnoe S, Korenaga D, Haraguchi M, et al. Pertinent risk factors and gastric carcinoma with synchronous peritoneal dissemination or liver metastasis. *Surgery.* 1991 Nov;110(5):820-3.

## ANEXO 1



Fontes: MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM  
 MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE  
 MS/INCA/Conprev/Divisão de Informação.

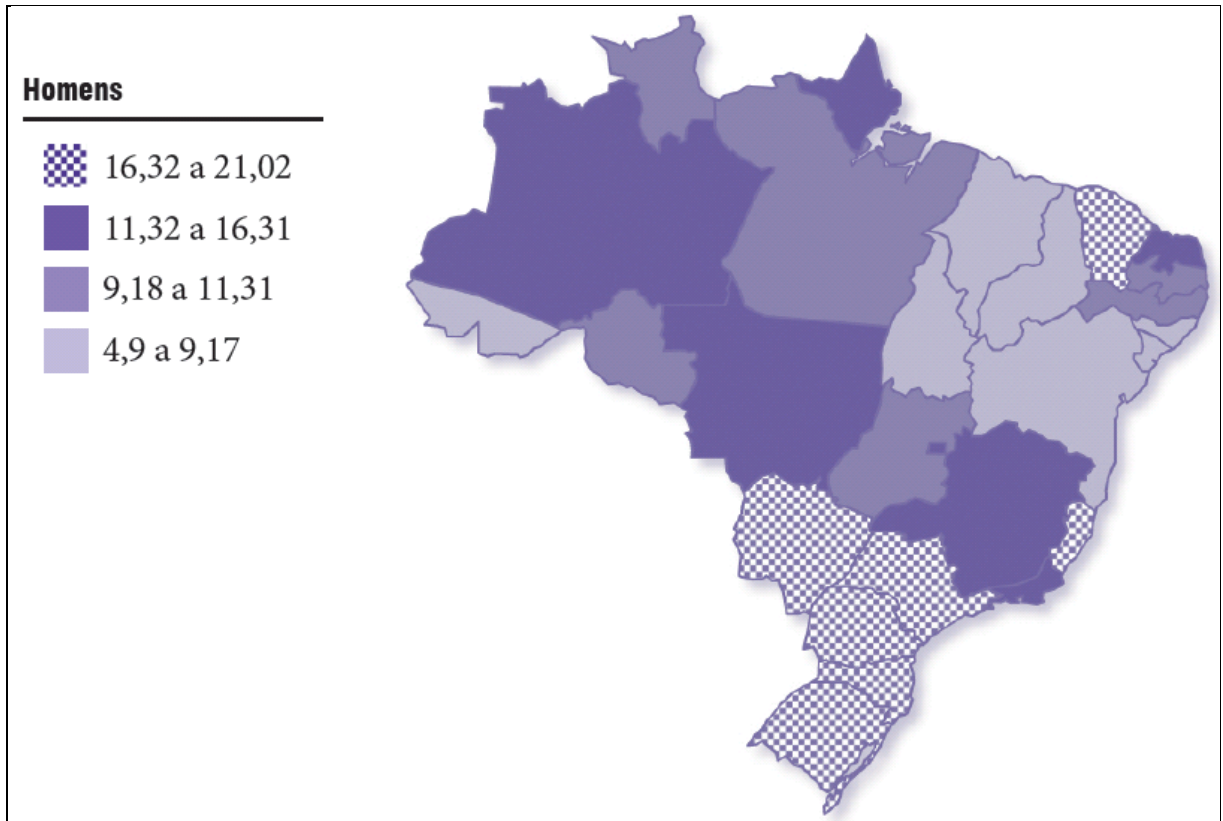
## ANEXO 2



Fontes: MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE MS/INCA/Conprev/Divisão de Informação.

### ANEXO 3

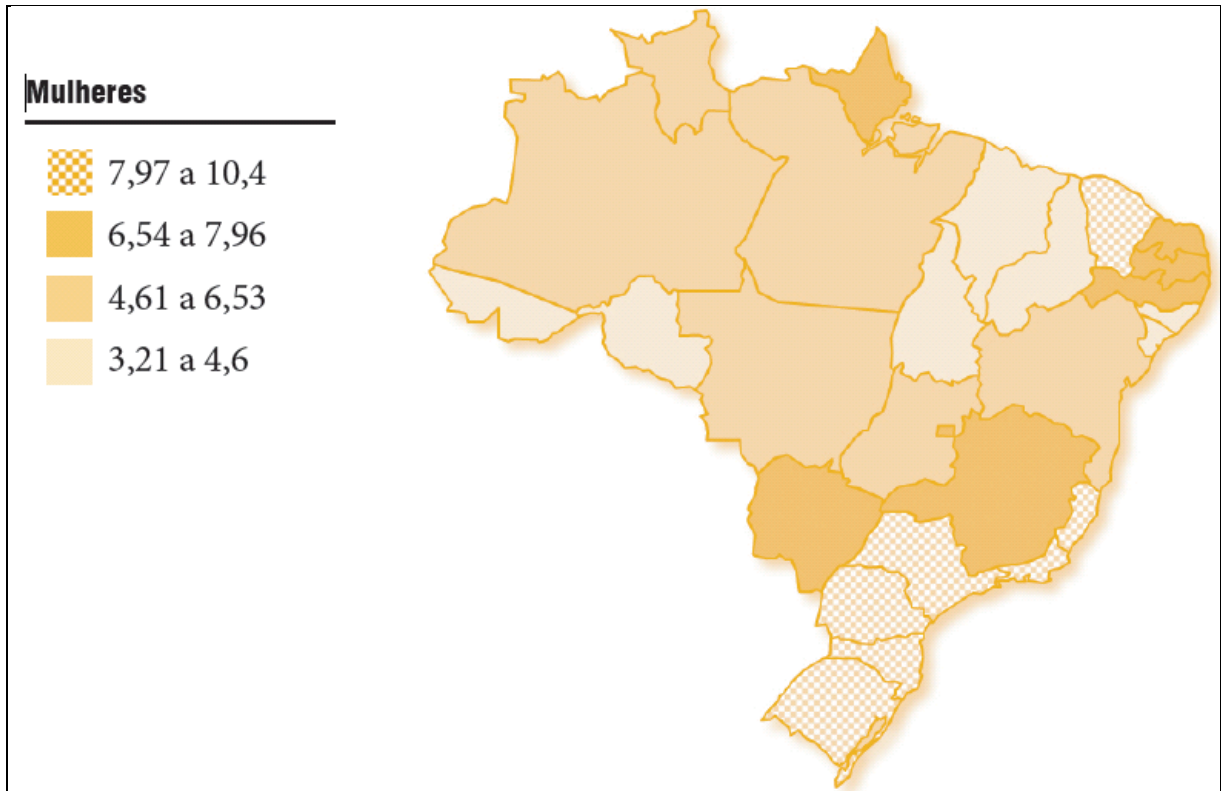
Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2010, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna do estômago)



Fonte: INCA, 2009

## ANEXO 4

Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2010, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna do estômago)



Fonte: INCA, 2009



## ANEXO 5

Sistema de Classificação TNM segundo *AJCC Staging Manual 6ª Ed.*<sup>36</sup>

### Categoria T

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: tumor intra-epitelial sem invasão da lâmina própria
T1	Tumor que invade a lâmina própria ou a submucosa
T2	Tumor que invade a muscular própria ou a subserosa
T2a	Tumor que invade a muscular própria
T2b	Tumor que invade a subserosa
T3	Tumor que penetra a serosa (peritônio visceral) sem invadir as estruturas adjacentes
T4	Tumor que invade as estruturas adjacentes

### Categoria N

Nx	Linfonodos regionais não foram avaliados
N0	Sem metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase em 1-6 linfonodos regionais
N2	Metástase em 7-15 linfonodos regionais
N3	Metástase em 15 ou mais linfonodos regionais

### Categoria M

M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

### Estadiamento TNM

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T4	N1, N2, N3	M0
	T1, T2, T3	N3	M
	Qualquer T	Qualquer N	M1

## ANEXO 6

Sistema de Classificação TNM segundo *AJCC Staging Manual 7ª Ed.*<sup>43</sup>

### Categoria T

Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: tumor intra-epitelial sem invasão da lâmina própria
T1	Tumor invade a lâmina própria, muscular mucosa, submucosa
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou muscular mucosa
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade muscular própria
T3	Tumor do tecido conjuntivo penetra subserosa sem invasão do peritônio visceral ou estruturas adjacentes. Tumores T3 também incluem aqueles que se estendem aos ligamentos gastrocólico ou gastro-hepático, ou para o omento maior ou menor, sem perfuração do peritônio visceral que cobre estas estruturas
T4	Tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes
T4a	Tumor invade a serosa (peritônio visceral)
T4b	Tumor invade estruturas adjacentes, tais como o baço, o cólon transversal, fígado, diafragma, pâncreas, na parede abdominal, glândula adrenal, rins, intestino delgado e retroperitônio.

### Categoria N

Nx	Linfonodos regionais não foram avaliados
N0	Sem metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase em 1-2 linfonodos regionais
N2	Metástase em 3-6 linfonodos regionais
N3	Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais

### Categoria M

M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

### Estadiamento TNM 7

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0

Sistema de Classificação TNM segundo *AJCC Staging Manual 7ª Ed.* (continuação)

<b>Estadiamento TNM 7</b>			
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0 ou N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2 ou N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

## APÊNDICE

Tabela dos dados que foram coletados a partir dos prontuários do pacientes

TABELA DE DADOS	
Idade	
Procedência	
Sexo	Masculino
	Feminino
Localização do tumor	Cárdia / corpo / fundo / antro
Tipo histológico	Intestinal
	Difuso
Tipo de gastrectomia	Subtotal
	Total
Intuito cirúrgico	Curativo
	Paliativo: R1 ou R2
Número de Linfonodos	Ressecados
	Comprometidos
Invasão da parede	T1
	T2
	T3
	T4
Metástase linfonodal	N0
	N1
	N2
	N3
Estadiamento TNM	IA
	IB
	II
	IIIA
	IIIB
	IV
QT / RT pós-operatório	Sim
	Não
Data do diagnóstico	
Data da cirurgia	
Data da recidiva	
Local da recidiva	
Data da metástase	
Local da metástase	
Data da última visita ou data do óbito	

