



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

MÁRIO VILÂNY GOMES BONFIM OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DE TRATAMENTO ADJUVANTE COM RADIOTERAPIA
ASSOCIADO A QUIMIOTERAPIA DE RADIOSSENSIBILIZAÇÃO COM 5FU E
LEUCOVORIN EM PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO NO INSTITUTO DO
CÂNCER DO CEARÁ NO PERÍODO DE 2002 A 2017: ESTUDO RETROSPECTIVO**

FORTALEZA

2019

MÁRIO VILÂNY GOMES BONFIM OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DE TRATAMENTO ADJUVANTE COM RADIOTERAPIA ASSOCIADO A
QUIMIOTERAPIA DE RADIOSSENSIBILIZAÇÃO COM 5FU E LEUCOVORIN EM
PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO, NO INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ,
NO PERÍODO DE 2002 A 2017: ESTUDO RETROSPECTIVO

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia
Clínica, da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
parcial para obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Prof.a. Dra. Maria Elisabete
Amaral de Moraes.

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- O48a Oliveira, Mário Vilâny Gomes Bonfim.
AVALIAÇÃO DE TRATAMENTO ADJUVANTE COM RADIOTERAPIA ASSOCIADO A QUIMIOTERAPIA DE RADIOSSENSIBILIZAÇÃO COM 5FU E LEUCOVORIN EM PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO, NO INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ, NO PERÍODO DE 2002 A 2017: ESTUDO RETROSPECTIVO / Mário Vilâny Gomes Bonfim Oliveira. – 2019.
56 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, , Fortaleza, 2019.
Orientação: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes..
Coorientação: Prof. Me. Victor Hugo Medeiros Alencar.

1. Neoplasia gástrica. 2. Radioterapia. 3. Quimioterapia de Radiossensibilização. 4. 5-Fluorouracil. 5. Protocolo Mac Donald. I. Título.

CDD

MÁRIO VILÂNY GOMES BONFIM OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DE TRATAMENTO ADJUVANTE COM RADIOTERAPIA ASSOCIADO A
QUIMIOTERAPIA DE RADIOSSENSIBILIZAÇÃO COM 5FU E LEUCOVORIN EM
PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO, NO INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ,
NO PERÍODO DE 2002 A 2017: ESTUDO RETROSPECTIVO

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia
Clínica, da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
parcial para obtenção do Título de Mestre.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Victor Hugo Medeiros Alencar
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Demetrius Fernandes do Nascimento
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.a. Dra. Gisela Costa Camarão
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Victor Hugo Medeiros Alencar, pela contribuição para com a realização e incentivo ao projeto de pesquisa, desde o início da minha profissão.

À Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, pela disponibilidade no esclarecimento dos aspectos relacionados à pesquisa científica.

A minha mulher, Monise Portela, pelo apoio e incentivo ao meu crescimento como profissional.

A meus pais: Luiz Gonzaga e Vanda Lucia.

Aos meus irmãos: João Gedeão e Diego Luís.

RESUMO

AVALIAÇÃO DE TRATAMENTO ADJUVANTE COM RADIOTERAPIA ASSOCIADO A QUIMIOTERAPIA DE RADIOSSENSIBILIZAÇÃO COM 5FU E LEUCOVORIN EM PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO, NO INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ, NO PERÍODO DE 2002 A 2017: ESTUDO RETROSPECTIVO. Nome do autor: Mário Vilâny Gomes Bonfim Oliveira. Orientadora: Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, 2019.

A quimiorradioterapia (QT/RT) é uma das modalidades de escolha no tratamento adjuvante de pacientes com câncer gástrico, pois já foi demonstrado seu benefício em estudos anteriores. O objetivo desta pesquisa foi avaliar, por meio de um estudo retrospectivo, o papel da quimiorradioterapia associada ao 5FU e Leucovorim em pacientes com diagnóstico de câncer gástrico, de acordo com determinados subgrupos de pacientes. Foram analisados os dados de 81 pacientes com o diagnóstico de adenocarcinoma gástrico submetidos a QT/RT de 2002 a 2017. Dezoito por cento dos pacientes desenvolveram toxicidades relevantes, como diarreia graus 3 e 4, seguindo-se neutropenia, com 11,1%, e astenia, com 4,9%. Em dez anos a quantidade de pessoas vivas foi de 51%. Os pacientes com e sem acometimento linfonodal tiveram sobrevida global semelhante entre si, independentemente do grau de extensão da doença. Em relação ao subtipo histológico intestinal, houve sobrevida global (SG) numericamente melhor, em comparação ao difuso, porém sem significância estatística. Houve diferença de benefício em SG em relação às técnicas cirúrgicas empregadas, 68% x 49% em dez anos, em favor da técnica D1 ($p=0,044$). Apesar da diferença numérica, não houve significância estatística em favor do sítio tumoral ou tempo para início de tratamento.

Palavras-chave: Neoplasia gástrica. Radioterapia. Quimioterapia de Radiossensibilização. 5-Fluorouracil. Protocolo Mac Donald.

ABSTRACT

EVALUATION OF ADJUVANT RADIOTHERAPY TREATMENT ASSOCIATED WITH 5FU AND LEUCOVORIN RADIOSENSITIZATION CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER AT THE CEARÁ CANCER INSTITUTE FROM 2002 TO 2017: A RETROSPECTIVE STUDY. Name of the author: Mário Vilâny Gomes Bonfim Oliveira. Advisor: Maria Elisabete Amaral de Moraes. Master Thesis of the Graduate Program in Clinical Pharmacology, School of Medicine, Universidade Federal do Ceará. Professional Master in Clinical Pharmacology, 2019.

The chemoradiotherapy (QT / RT) is one of the modalities of choice in the adjuvant treatment of gastric cancer patients, as its benefit has been demonstrated in previous studies. The purpose of this research was to evaluate, through a retrospective study, the role of 5FU and Leucovorim-associated chemoradiotherapy in patients with gastric cancer according to certain patient subgroups. Data from 81 patients diagnosed with gastric adenocarcinoma undergoing QT / RT between 2002 and 2017 were analyzed. Eighteen percent of patients developed relevant toxicities such as grade 3 and grade 4 diarrheas, followed by neutropenia with 11.1% and asthenia with 4.9%. In ten years, the amount of living people was 51%. Patients with and without lymph node involvement had a similar overall survival, regardless of the extent of the disease. Regarding the intestinal histological subtype, there was a numerically better overall (SG) survival compared to diffuse, but without statistical significance. There was a difference of benefit in SG compared to the surgical techniques employed, 68% x 49% in 10 years, in favor of the D1 technique ($p=0.044$). Despite the numerical difference, there was no statistical significance in favor of the tumor site or time to start treatment.

Keywords: Gastric neoplasia. Radiotherapy. Radiosensitization chemotherapy. 5-fluorouracil. Mac Donald protocol.

LISTA DE GRÁFICOS

1	Percentual de pacientes de acordo com a característica sobre os aspectos do tumor primário	23
2	Acometimento linfonodal	24
3	Tipos de técnica cirúrgica usadas no tratamento de câncer gástrico ...	25
4	Desfechos relacionados à sobrevivência dos pacientes após terapia	26
5	Sobrevida global de acordo com acometimento linfonodal	27
6	Perfil histológico (sobrevida global)	28
7	Tempo para início da terapia (sobrevida global)	29
8	Tipo de cirurgia (sobrevida global)	30
9	Desfechos relacionados ao sítio tumoral (sobrevida global)	31

LISTA DE TABELAS

1	Sistema de estadiamento mais recente (AJCC 2017)	12
2	Características clínicas dos pacientes com câncer de estômago submetidos a QT/RT no HHJ ICC nos anos de 2002 a 2017	22
3	Distribuição de frequência das localizações dos acometimentos	26
4	Perfil de toxicidade associado a QT/RT G3 e G4	32

LISTA DE ABREVIATURAS

AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CAPOX	<i>Capecitabina e oxaliplatina</i>
CX	Cisplatina associada a capecitabina
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECF	<i>Epirrubicina, cisplatina e 5 Fluorouracil</i>
ECX	<i>Epirrubicina, cisplatina e capecitabina</i>
EV	Endovenoso
FLOT	<i>5 Fluorouracil, Leucovorin, Docetaxel e Oxaliplatina</i>
FOLFOX	<i>5 Fluorouracil, Leucovorin e oxaliplatina</i>
G3	Grau 3
G4	Grau 4
Gy	<i>Gray</i>
ICC	Instituto do Câncer do Ceará
JEG	Junção esofagogástrica
PET-CT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Póstrons
QT	Quimioterapia
QT/RT	Quimiorradioterapia
RT	Radioterapia
S-1	Tegafur, Gimeracil e Oteracil
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SOX	<i>S-1 e oxaliplatina</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TC	Tomografia computadorizada
TNM	<i>Tumor-Node-Metastasis</i>
UICC	União para Controle Internacional do Câncer
US	Ultrassom
VO	Via Oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	JUSTIFICATIVA	17
3	OBJETIVOS	18
3.1	Objetivo primário	18
3.2	Objetivos secundários	18
4	METODOLOGIA	19
4.1	Desenho do estudo	19
4.2	Critérios de inclusão e exclusão	19
4.2.1	<i>Critérios de inclusão</i>	19
4.2.2	<i>Critérios de exclusão</i>	19
4.3	Estudo dos desfechos de eficácia	20
4.4	Análise estatística	20
4.5	Aspectos éticos	20
5	RESULTADOS	22
5.1	População estudada	22
5.2	Sobrevida global	26
5.3	Desfechos relacionados ao acometimento linfonodal	27
5.4	Desfechos relacionados ao perfil histológico	27
5.5	Desfechos relacionados ao tempo para início de tratamento	28
5.6	Desfechos relacionados ao tipo de cirurgia	29
5.7	Desfechos relacionados ao sítio tumoral	30
5.8	Perfil de toxicidade	31
6	DISCUSSÃO	33
7	CONSIDERAÇÕES COMPLEMENTARES	37
8	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39
	APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS	43
	ANEXO A – ESCALA ECOG	45
	ANEXO B – CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES MALIGNOS	46
	ANEXO C – ESCALA DE TOXICIDADE À QUIMOTERAPIA	48
	ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	50

1 INTRODUÇÃO

O câncer de estômago, neoplasia gástrica ou câncer gástrico, é uma doença em que as células malignas são encontradas nos tecidos do estômago. Esse órgão é um dos mais acometidos por processos neoplásicos (AVITAL *et al.*, 2015).

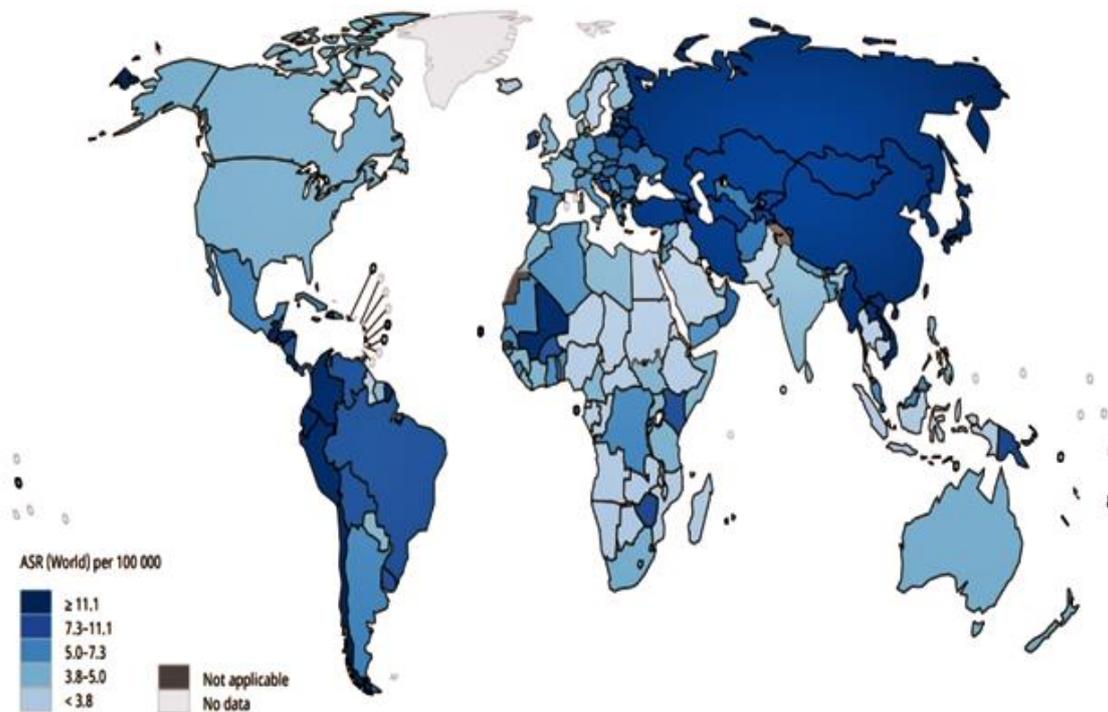
O estômago encontra-se localizado no abdômen e divide-se anatomicamente em três partes: o fundo gástrico, que é a porção mais proximal; o corpo, porção intermediária e o antro, a porção mais distal, próxima à junção com o duodeno (AVITAL *et al.*, 2015).

A maioria dos pacientes com neoplasia gástrica tem apresentação assintomática, e no momento da expressão dos sintomas encontra-se em estágio avançado. Os estádios iniciais são diagnosticados em programas de rastreamentos, que são infrequentes em nosso meio. Os sinais e sintomas precoces são: disfagia, pirose, queixas pós-prandiais, perda ponderal, melena e dor. Sinais de doença avançada são geralmente não característicos, como: fístulas gastroesofágicas, hematêmese, ascite, icterícia e edema. Os locais mais comuns de metástases são o fígado, peritônio, linfonodos regionais e a distância, como linfonodos supraclaviculares (nódulo de Virchow). Menos comuns são: ovário (tumor Krukenberg), sistema nervoso central, osso e pulmonar. Sintomas de manifestações paraneoplásicas são raros (WANEBO *et al.*, 1993).

Os principais fatores de risco para desenvolvimento são: infecções gástricas por *H. pylori*, portadores de anemia perniciosa associada a gastrite atrófica, história familiar, tabagistas, etilismo, dieta alimentar pobre em vitaminas A e C, alta ingestão de alimentos enlatados, entre outros (GUIMARAES *et al.*, 2008).

Ocorre geralmente em faixas etárias acima de 45 anos, com pico de incidência por volta dos 63 anos de idade. Os locais com incidência elevada são países periféricos, como alguns localizados na América Latina. Além desses, podemos citar a Rússia e nações do Continente Asiático (Figura 1). A Ásia, por sua vez, foi responsável pelas principais técnicas cirúrgicas usadas atualmente, no que diz respeito a gastrectomia com linfadenectomia (GLOBOCAN, 2018). No Brasil, a incidência é de 14 casos por 100 mil habitantes, sendo a mortalidade em torno de sete por 100 mil habitantes. Pode-se, então, concluir que essa neoplasia expressa elevada taxa de mortalidade (INCA, 2017).

Figura 1 - Distribuição global da neoplasia gástrica



Fonte: GLOBOCAN (2018).

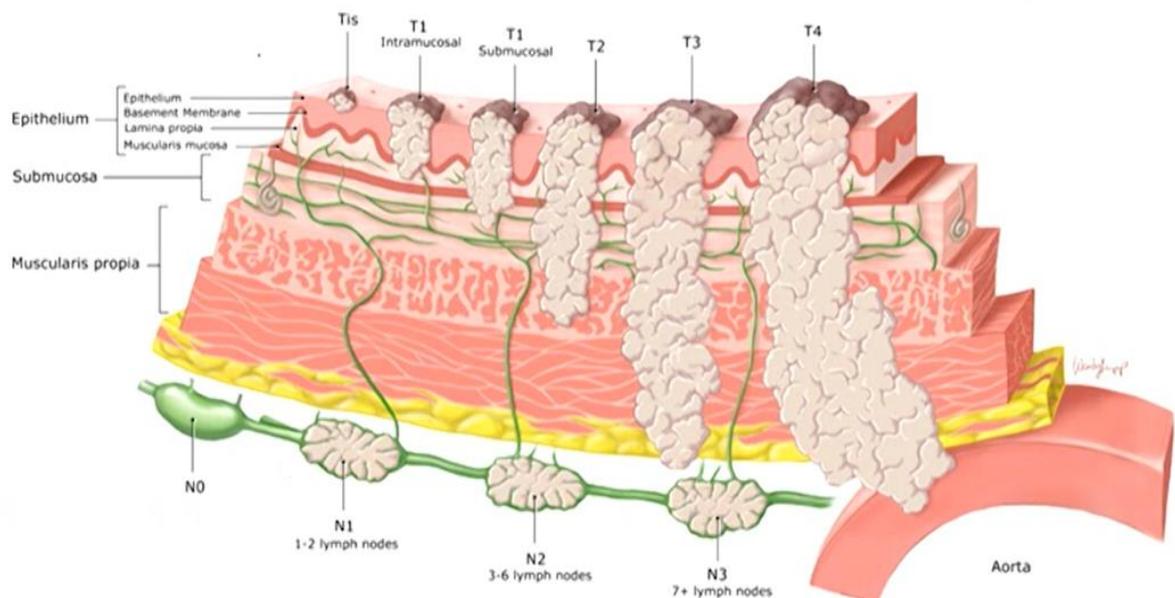
Existem dois sistemas de classificação de estadiamento para neoplasia gástrica. A mais elaborada, a classificação japonesa, é baseada na localização anatômica refinada, principalmente relacionados a topografia linfonodal. O outro sistema de estadiamento mais amplamente utilizado, desenvolvido em conjunto pelo Comitê Americano de Câncer (AJCC) e pela União para Controle Internacional do Câncer (UICC), é a classificação mais empregada no Ocidente (AJCC, 2017).

A classificação do estadiamento, segundo AJCC 2017, inclui o sistema TNM (tumor-**T**, linfonodo-**N** e metástase-**M**). O **T** fornece informações sobre os aspectos do tumor primário, como seu tamanho, quão profundamente se desenvolveu no órgão em que se originou e quanto invadiu tecidos adjacentes, **N** descreve se o câncer se espalhou para linfonodos vizinhos, ao passo que **M** indica se o câncer se espalhou para locais distantes do órgão acometido, conforme ilustram a Tabela 1 e a Figura 2.

Tabela 1 - O sistema de estadiamento mais recente (AJCC 2017)

TNM	Tumor - Linfonodo - Metástase
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa.
T1b	Tumor invade a submucosa.
T2	Tumor invade a muscular própria.
T3	Tumor penetra o tecido conjuntivo subseroso, mas não invade peritônio visceral ou estruturas adjacentes.
T4a	Tumor invade serosa (peritônio visceral).
T4b	Tumor invade órgãos ou estruturas adjacentes.
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Sem metástases linfonodais.
N1	Metástases em um a dois linfonodos regionais.
N2	Metástases em três a seis linfonodos regionais.
N3a	Metástases em sete a 15 linfonodos regionais.
N3b	Metástases em 16 ou mais linfonodos regionais.
M0	Sem metástases a distância.
M1	Metástases a distância.

Fonte: AJCC (2017, com adaptações).



Fonte: Rabab Cancer Foudantion (2018).

O diagnóstico se dá por intermédio de exames de imagem. Endoscopia digestiva alta para a ressecção de parte da lesão e análise anatomopatológica não devem ser postergadas. Embora invasiva, denota elevada sensibilidade e alta especificidade. A experiência do médico aumenta a acurácia do procedimento. Algumas modalidades histológicas - como adenocarcinoma do tipo difuso, por exemplo, também chamado de *linitis plástica* - podem ter diagnóstico difícil. Esses subtipos tendem a invadir a submucosa e muscular própria, podendo gerar biopsias superficiais negativas (SMITH *et al.*, 1993).

O estadiamento da doença é de elevada importância para a determinação do tratamento definitivo, podendo-se separar os pacientes potencialmente ressecáveis em dois grupos: risco baixo (estádio clínico T1-2N0) e risco alto (estádio clínico T3-4 ou N+) (SMITH *et al.*, 1993).

A ultrassonografia (US) endoscópica tem acurácia (de 76 a 85%) superior à tomografia convencional para determinar o estágio T, ou seja, é o melhor exame para avaliar o grau de invasão através das paredes do órgão. A tomografia computadorizada (TC) e a US endoscópica têm acurácia de 60 a 79% na detecção de metástases linfonodais. Os dois exames são complementares para estadiamento de doença localizada (WILLIS *et al.*, 2000).

Uma metanálise demonstrou que a US endoscópica pode distinguir entre tumores superficiais (T1-T2) e avançados (T3-T4) com sensibilidade e especificidade superiores a 85%, enquanto a identificação de envolvimento linfonodal teve sensibilidade de 83% e especificidade de 67%. Adicionalmente, a Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-TC) tem acurácia inferior à TC no diagnóstico de envolvimento linfonodal e carcinomatose peritoneal nos tumores do tipo difuso, não sendo recomendável na rotina. Vale ressaltar o alto custo do exame para o nosso sistema de saúde. Não existem marcadores específicos para a neoplasia de estômago. Dados revelam, porém, que elevação pré-operatória do CA 125 é um forte preditor de disseminação peritoneal (NAKATA *et al.*, 1998).

A laparoscopia pré ou perioperatória altera o plano de tratamento em 40% dos casos e detecta carcinomatose peritoneal em cerca de 23% das pessoas com doença considerada localizada, evitando-se, com efeito, uma cirurgia desnecessária (LOWY *et al.*, 1995). O papel da laparoscopia perioperatória com coleta de lavado peritoneal, entretanto, deve se restringir aos pacientes com tumores T3-4 diagnosticados pela US endoscópica (taxa de detecção de doença peritoneal de 25 *versus* 4% para T1/T2) (KRIPLANI *et al.*, 1991). Se houver lavado peritoneal positivo para células neoplásicas é indicação de doença metastática e mau prognóstico (LOWY *et al.*, 1995). Metanálise de lavado peritoneal positivo confirma o mau prognóstico. O exame por PET-TC não mostra captação em cerca de 30% dos tumores

gástricos, e a sensibilidade é ainda menor em tumores do tipo anel de sinete ou difusos (DE POTTER *et al.*, 2002).

Em relação à técnica cirúrgica, o principal intuito é a gastrectomia com margem adequada, mesmo que seja realizada uma gastrectomia parcial, não necessitando obrigatoriamente de uma retirada total do estômago. O paciente, entretanto, deve passar por uma linfadenectomia estendida, chamada a D2, consistente em ressecção das cadeias linfonodais N1 e N2 (até 6 cm do tumor primário), incluindo os linfonodos à extensão das artérias gástrica esquerda, hepática comum e esplênica, e ao redor do tronco celíaco. A linfadenectomia D1, usada anteriormente, consiste na ressecção em bloco dos nódulos das cadeias N1 (até 3 cm do tumor), que depende da localização do tumor primário. O pâncreas e o baço devem ser preservados, a menos que haja invasão direta desses órgãos. A artéria gástrica esquerda há que ser ligada na sua bifurcação nos ramos ascendente e descendente (LOPASSO, 2002). Existem trabalhos mostrando que a linfadenectomia a D2 promove ganhos em sobrevida global quando em comparação com a D1 (SONGUN *et al.*, 2010).

O tratamento de neoplasia gástrica é uma das áreas mais controversas no que diz respeito aos tumores gastrointestinais. Ainda não existe um consenso sobre a terapia adjuvante, isto é, realizada após cirurgia de ressecção tumoral. Apesar de a incidência de câncer gástrico estar em declínio de maneira constante desde 1930 nos EUA, ainda continua como uma das principais causas de morte por neoplasias. Os lugares onde se tem maior número de pessoas acometidas por essa doença são o Continente Asiático e a América do Sul. Tem incidência moderada na Europa e rara na América do Norte (SIEGEL *et al.*, 2015). Em razão dessas circunstâncias, as maiores evidências de estudos provêm da Ásia e Europa, como citado anteriormente. No Brasil, assim como nos EUA, esta doença teve uma queda na sua incidência nos últimos anos, porém a mortalidade se manteve estável, indo a óbito cerca de 14 mil pessoas por ano. Nos estudos em populações ocidentais, a sobrevida em cinco anos para pacientes ressecados em estágio I é de aproximadamente 70% a 75%, caindo para 35% ou menos quando a doença atinge estágio II ou mais (AGBOOLA, 1994). Estes resultados preocupantes produziram esforços com vistas à melhoria de tratamentos para este grupo de pacientes.

A influência de sobrevida em pacientes que tiveram a neoplasia ressecada tornou-se mais clara no correr dos anos, mesmo ainda não havendo consenso sobre a melhor abordagem. Um estudo estado-unidense (INT0116) demonstrou um benefício significativo de sobrevivência para associação de quimioterapia com radioterapia (QT/RT), após a ressecção completa, o que levou à adoção dessa estratégia (MACDOLNALD *et al.*, 2001). Esta última

consiste em administrar por via endovenosa (EV) 5-Fluorouracil: 425 mg/m²/dia associado a Leucovorin: 20 mg/m²/dia, do primeiro ao quinto dia (D1-D5). A radioterapia é iniciada no D28 (vigésimo oitavo dia do início do tratamento) do primeiro ciclo, e realizadas 25 sessões. Durante a radioterapia, são infundidos dois ciclos de quimioterapia: 5-Fluorouracil: 400 mg/m²/dia e Leucovorin: 20 mg/m²/dia, EV, D1-D4 e D23-D25 da radioterapia. Após término da radioterapia, são administrados mais dois ciclos de 5-Fluorouracil: 425 mg/m²/dia e Leucovorin: 20 mg/m²/dia, EV, D1 a D5. Uma das limitações que há no estudo, entretanto, diz respeito ao tipo de cirurgia realizada antes do tratamento quimioterápico, em que 90% foram gastrectomia com linfadenectomia a D0 ou D1.

No estudo ARTIST (JEEYUN *et al.*, 2012), onde quase 100% dos pacientes foram submetidos à gastrectomia com linfadenectomia a D2, não foi observada superioridade no que diz respeito ao benefício em sobrevida livre de doença (SLD), quando comparado à quimioterapia isolada, utilizando esquema cisplatina associado a capecitabina (CX) por seis ciclos (capecitabina 1000mg/m² 12/12h, VO, D1-D14; cisplatina 60 mg/m², EV, no D1 a cada três semanas) e à administração de radioterapia associada à quimioterapia. Nesse último foram utilizados dois ciclos de CX (capecitabina 1000mg/m² 12/12h, VO, D1-D14; cisplatina 60mg/m², EV, no D1 a cada três semanas), seguidos de RT + capecitabina (45Gy de radioterapia, sendo 1,8Gy por dia, cinco dias por semana, associando capecitabina 825mg/m² 12/12h, VO, durante a radioterapia). Após o término do tratamento combinado, os pacientes foram submetidos a mais dois ciclos de CX (capecitabina 1000mg/m² 12/12h, VO, D1-D14; cisplatina 60mg/m², EV, no D1 a cada três semanas). Apesar da não superioridade de uma terapia sobre a outra, quando avaliaram a população em subgrupos específicos, os pacientes que talvez tenham obtido benefício foram os que possuíam acometimento linfonodal ou os do subtipo histológico intestinal (JEEYUN *et al.*, 2012).

No estudo ARTIST II, a hipótese supracitada fora testada para pacientes com acometimento linfonodal. Novecentos pacientes coreanos com estadiamento patológico II ou III, acometimento linfonodal positivo e doença totalmente ressecada com linfadenectomia a D2, foram testados para tratamento adjuvante com S-1 (Tegafur, Gimeracil e Oteracil) por 1 ano, S-1 associado a oxaliplatina (SOX) por seis meses ou SOX com esquema de radioterapia associado. Em relatório preliminar de uma análise interina dos primeiros 538 pacientes inscritos, com acompanhamento médio de 37 meses, não houve benefício significativo para adição de RT ao SOX em termos de sobrevida livre de doença. Os resultados foram inferiores apenas com terapia isolada com S-1. Os objetivos gerais de sobrevivência ainda não foram relatados (PARK *et al.*, 2019).

Dutch Critics foi um estudo que envolveu 788 pacientes com estágio IB a IV de câncer gástrico potencialmente ressecável para receberem quimioterapia antes do procedimento cirúrgico com três ciclos (epirrubicina associado a cisplatina/oxaliplatina e capecitabina), seguido de cirurgia e posterior randomização para receberem mais três ciclos de quimioterapia pós-operatório com o mesmo esquema utilizado ou tratamento com RT em associação com cisplatina semanal e capecitabina diária. Todos os pacientes deveriam ter realizado linfadenectomia D1 ou superior, desde que fosse respeitado o mínimo de 15 linfonodos na amostra da patologia. No acompanhamento médio de 61 meses, não houve diferenças significativas na sobrevida global ou sobrevida livre de doença em cinco anos (CATS *et al.*, 2018).

Um dos poucos estudos que mostrou benefício em favor da terapia combinada randomizou 68 pacientes submetidos a ressecção completa com dissecação linfonodal D1 ou D2 para receberem quimioterapia de acordo com esquema utilizado no estudo INT 0116, porém usando RT com modalidade mais atual, ou quimioterapia isolada com cinco ciclos por via endovenosa de 5-Fluorouracil: 425 mg/m²/dia associado a Leucovorin: 20 mg/m²/dia, do primeiro ao quinto dia. Todos os pacientes foram acompanhados por três anos. A taxa de sobrevida livre de doença foi maior no grupo QT/RT (56 *versus* 29%), assim como sobrevida global (68 *versus* 44%) (YU *et al.*, 2012).

Uma metanálise de seis estudos examinou a comparação entre as terapias que utilizaram apenas QT ou QT/RT. Houve melhora na taxa de sobrevivência livre de doença e taxa de recidiva local em favor da terapia combinada, porém apenas uma tendência a melhor sobrevida global (DAI *et al.*, 2015).

Em algumas partes do mundo, utiliza-se apenas quimioterapia como tratamento complementar, seja com regime de quimioterapia perioperatória, baseando-se no estudo inglês MAGIC (DAVID *et al.*, 2006) ou quimioterapia adjuvante, tendo como base o estudo CLASSIC (BANG *et al.*, 2012). Posteriormente, foi mostrado na ASCO, em 2017, um estudo que apontou melhor benefício em sobrevida global, taxa de resposta e sobrevida livre de doença em quimioterapia perioperatória utilizando o esquema FLOT (5 Fluorouracil, Leucovorin, Docetaxel e Oxaliplatina), mediante o estudo FLOT-AIO (AL-BATRAN *et al.*, 2016). No dito experimento, não houve comparação com terapias QT/RT, sendo realizada apenas o cotejo dos esquemas de combinação (ECX/ECF/CX) usados anteriormente, sem associação com RT, para avaliação de novas terapias, na busca do melhor regime de quimioterapia quando se decide por tratamento perioperatório com QT isolada.

2 JUSTIFICATIVA

Em decorrência da falta de consenso em haver um benefício no acréscimo da realização de tratamento adjuvante utilizando RT em associação à quimioterapia, em detrimento dos pacientes que utilizam quimioterapia isolada nos portadores de cânceres gástricos localmente avançados, e que determinados estudos mostraram em análise de subgrupos, não pré-programadas, que poderia haver um benefício somente em alguns subgrupos específicos, como linfonodos positivos ou determinados subtipos histológicos, fazem-se necessários novos estudos para melhores esclarecimentos sobre o ganho de sobrevida. Além disso, novos esquemas de quimioterapia têm surgido, apontando melhores desfechos que porventura pudessem substituir a RT ou mesmo acrescentar benefício a tal terapia.

A realização deste estudo torna-se importante no momento em que são analisados todos os pacientes que se submeteram ao mesmo tratamento utilizando RT associado à quimioterapia, observando as características de cada um e quais são aqueles pacientes que tiveram melhores desfechos, a depender da quantidade de linfonodos acometidos, subtipo histológico, localização ou tempo para início de quimioterapia, além de avaliar essa terapia combinada no contexto da nova abordagem cirúrgica que utiliza linfadenectomia a D2, pois, em sua maioria, os estudos são antigos e com modalidades cirúrgicas não mais aplicadas.

OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

- Avaliar retrospectivamente os pacientes com câncer gástrico estádios de I a III submetidos ao tratamento adjuvante com radioterapia associado à quimioterapia de radiosensibilização com 5 Fluorouracil e Leucovorin no período de 2002 a 2017, no Instituto do Câncer do Ceará (ICC), Fortaleza, Brasil, no que diz respeito ao desfecho dessa terapia em relação a acometimento linfonodal, tipo histológico, tempo para início de tratamento, localização da lesão e tipo de técnica cirúrgica, bem como o perfil de toxicidade.

2.2 Objetivos secundários

- Descrever o perfil dos pacientes no que concerne a sexo, idade, tabagismo e etilismo.
- Identificar estadiamento clínico, tipo histológico do tumor, sítio primário (JEG, corpo, antro, outros), tempo para início do tratamento, número de linfonodos comprometidos e sobrevida global.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

O presente trabalho foi realizado no ICC, por meio de um questionário apropriado (ApêndiceA) para coleta de dados como parte dos prontuários, analisados e devidamente revisados no período de 17 julho a 23 de agosto de 2019.

A pesquisa expressou características metodológicas de um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo, envolvendo dados contidos em prontuários dos pacientes com diagnóstico de câncer de estômago submetidos a tratamento adjuvante, com quimioterapia associada a radioterapia, no período de 2002 a 2017, inclusos nos estádios IB a III, de acordo com os critérios do sistema TNM.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

3.2.1 Critérios de inclusão

- a) Ter o paciente realizado tratamento adjuvante com quimiorradioterapia à base de 5-Fluorouracil e Leucovorin para neoplasia do estômago ou da junção gastrointestinal, no período de 2002 a 2017.
- b) Submetido a cirurgia curativa.
- c) Classificação funcional ECOG 0 ou 2.
- d) Estadiamento TNM por AJCC 2010 estádios IB a III (M0) (Anexo B).
- e) Ter o laudo histopatológico no prontuário.
- f) Ter realizado esquema completo de radioterapia.
- g) Diagnóstico de neoplasia de estômago.
- h) Histologia adenocarcinoma.
- i) Idade superior a 18 anos.

3.2.2 Critérios de exclusão

- a) Outras histologias: GISTs, linfomas etc.
- b) Pacientes menores de 18 anos.
- c) Pacientes com líquido ascítico contendo células tumorais.

- d) Paciente com margens positivas no anatomopatológico.
- e) Ter utilizado outros esquemas complementares com agentes platinantes.

3.3 Estudo dos desfechos de eficácia

Sobrevida global foi definida como o intervalo em meses desde a data do diagnóstico até o dia do óbito por qualquer causa. Sobrevida livre de doença foi definida como o intervalo do momento do diagnóstico à data do desenvolvimento de recidiva ou óbito.

3.4 Análise estatística

Foram realizados testes paramétricos e não paramétricos de acordo com as variáveis estudadas. O método de Kaplan-Meier, também conhecido como estimador do limite do produto, é uma estatística não paramétrica utilizada para estimar a função de sobrevivência com suporte em dados de vida.

A estatística de teste *log-rank* compara as estimativas das funções de risco de dois grupos em cada tempo de evento observado. É constituído calculando-se o número observado e esperado de eventos em um dos grupos em cada tempo de evento observado e depois adicionando estes para obter um resumo geral em todos os pontos de tempo onde há um evento; foram utilizados para testar as diferenças de tratamento em geral.

Todos os valores P são de dois lados e considerados significativos se forem menores do que 0,05, ou seja, um erro de até 5% na análise.

As curvas referentes ao intervalo livre de progressão e sobrevivência global foram avaliadas sob análise feita pelos programas SPSS, versão 17, R e Excel para tabulação e cálculo de frequência, porcentagem e sobrevivência dos grupos em estudo do caso.

3.5 Aspectos éticos

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética do ICC, seguindo as diretrizes e normas de aconselhamento de pesquisa em seres humanos, consoante a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, sendo aprovado sob número CAAE: 79071317.5.0000.5528, com data de aprovação: 25/04/2019 (Anexo C).

Todas as informações necessárias para a realização desta pesquisa encontram-se disponíveis nos prontuários dos pacientes previamente selecionados e são de conhecimento exclusivo dos pesquisadores envolvidos.

4 RESULTADOS

4.1 População estudada

Foram selecionados 210 prontuários, porém apenas 81 eram elegíveis para o estudo, em decorrência dos critérios de inclusão e exclusão, bem como de prontuários inativados durante a análise ou com questionários incompletos.

Grande parte dos pacientes era de maiores de 60 anos (44,4%), do sexo masculino (60,5%), com história positiva para tabagismo (60%). O subtipo histológico difuso foi predominante na população estudada, correspondendo a cerca de 42% da população (Tabela 2).

As características dos pacientes selecionados estão listadas na Tabela 2.

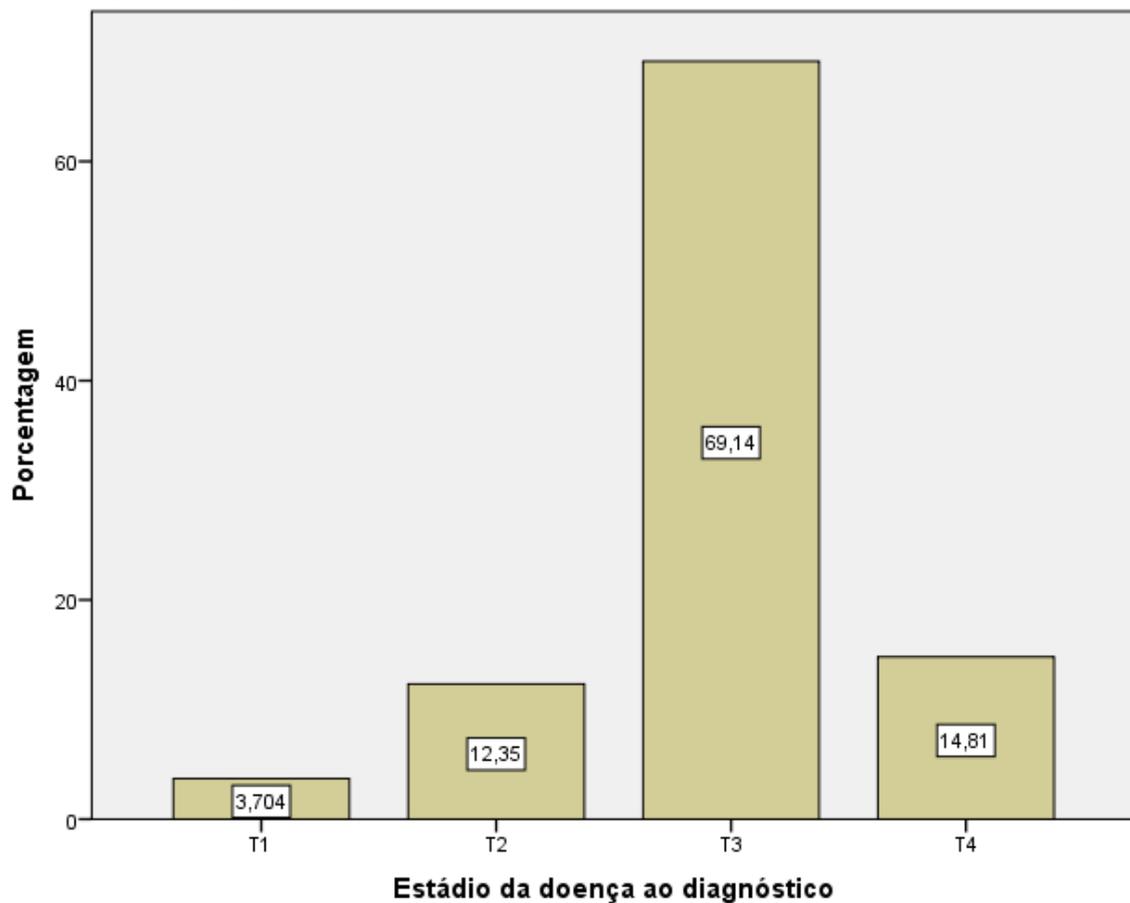
Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com câncer de estômago submetidos a QT/RT no HHJ - ICC nos anos de 2002 a 2017

Parâmetro		N=81 (100%)
Sexo (%)	Masculino	49 (60,5%)
	Feminino	32 (39,5%)
Faixa etária (%)	18 – 40 anos	10 (12,3%)
	41 – 59 anos	35 (43,2%)
	Mais de 60 anos	36 (44,4%)
Tabagismo (%)	Sim	49 (60%)
	Não	24 (30%)
	Sem informação	8 (10%)
Etilismo (%)	Sim	31 (38%)
	Não	35 (43%)
	Sem informação	15 (19%)
Tipo histológico (%)	Difuso	34 (42%)
	Intestinal	27 (33,3%)
	Outros	17 (21%)
	Sem informação	3 (3,7%)

Fonte: Elaboração própria.

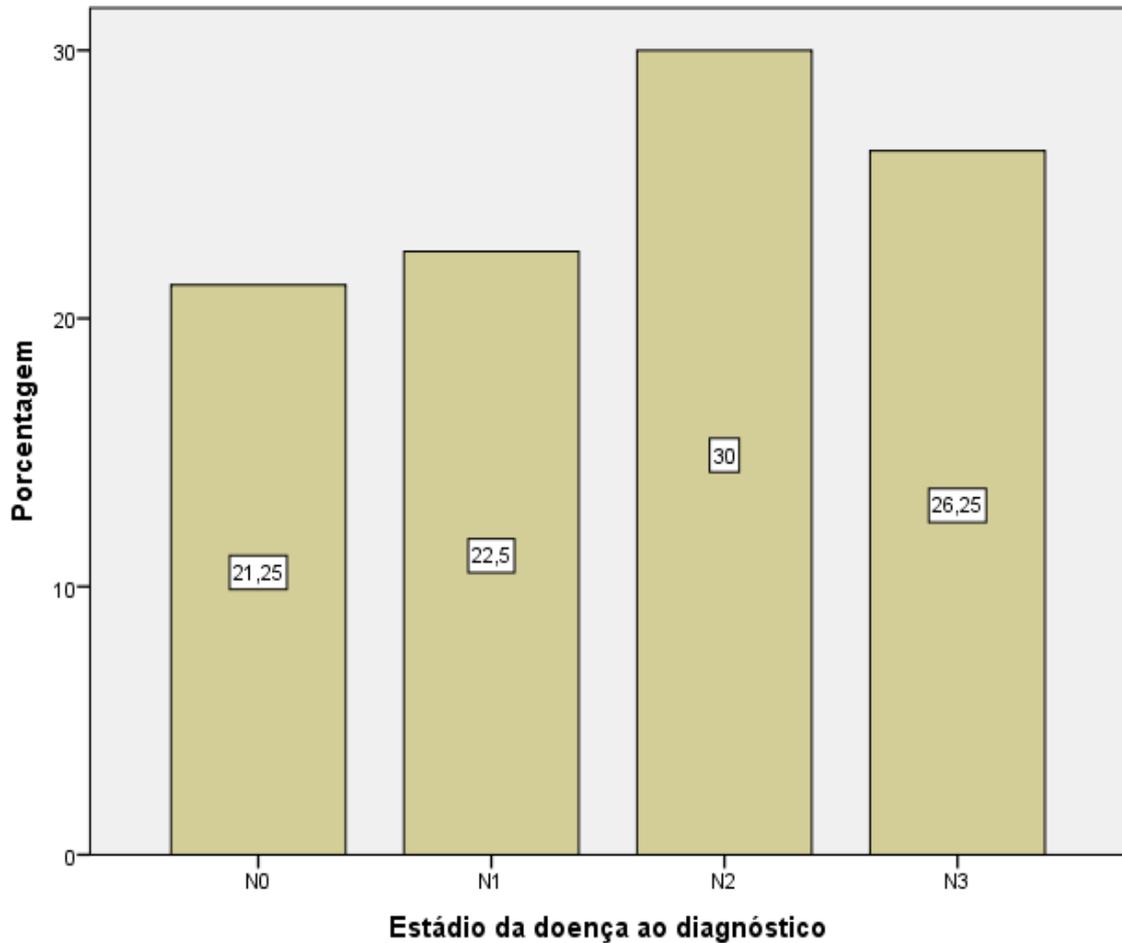
Ao se avaliar a invasão tumoral, o subgrupo T3, quando o tumor se desenvolve para dentro da camada serosa, foi o de maior prevalência, com uma frequência de 69,14% (Gráfico 1). No que diz respeito ao acometimento linfonodal, houve distribuição homogênea entre os grupos, porém com leve predomínio no subgrupo N2, ou seja, aqueles com acometimento de sete ou mais linfonodos, correspondendo a 30% dos pacientes estudados, conforme mostra o Gráfico 2.

Gráfico 1 - Percentual de pacientes de acordo com a característica sobre os aspectos do tumor primário, como seu tamanho, quão profundamente se desenvolveu no órgão em que se originou e quanto invadiu tecidos adjacentes.



T1: tumor invade a lâmina própria, muscular da mucosa ou a submucosa; **T2:** tumor invade a muscular própria; **T3:** tumor penetra o tecido conjuntivo subseroso, mas não invade peritônio visceral ou estruturas adjacentes; **T4a:** tumor invade camada serosa, peritônio visceral, órgãos ou estruturas adjacentes.

Fonte: Elaboração própria.

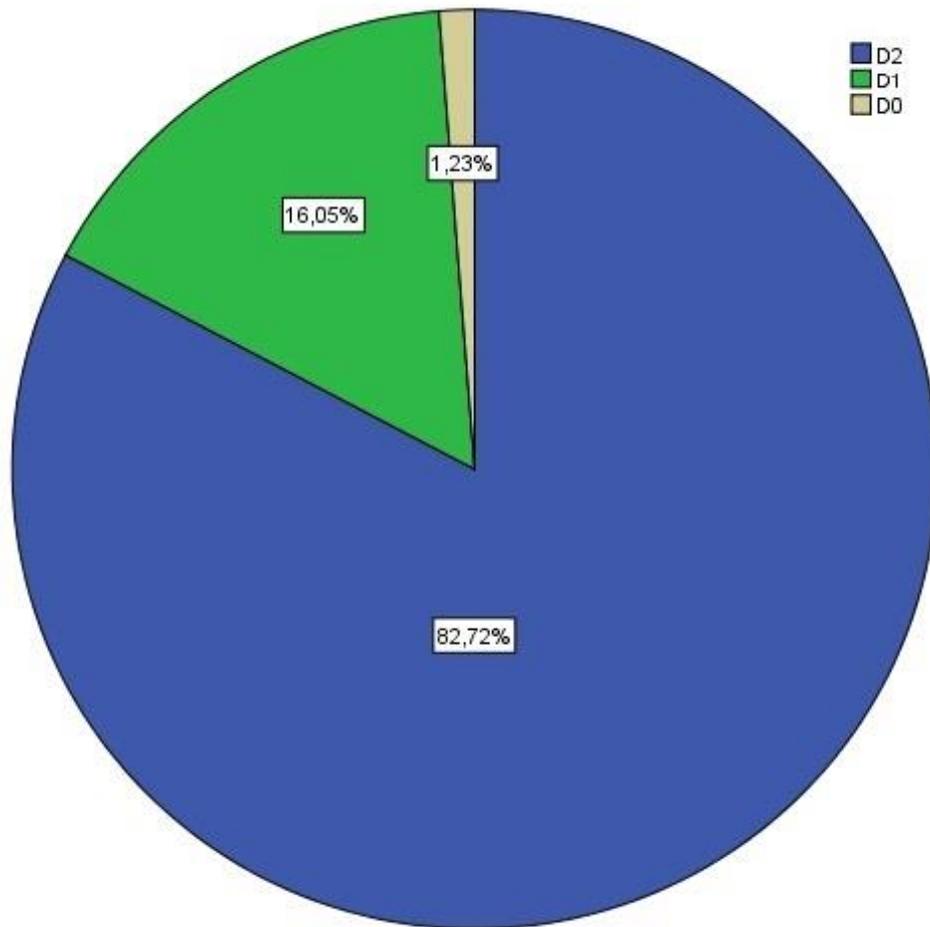
Gráfico 2 - Acometimento linfonodal

N0: sem metástases linfonodais; **N1:** metástases em um a dois linfonodos regionais; **N2:** metástases em três a seis linfonodos regionais; **N3a:** metástases em sete a 15 linfonodos regionais; **N3b:** metástases em 16 ou mais linfonodos regionais.

Fonte: Elaboração própria.

A técnica cirúrgica predominantemente empregada foi a linfadenectomia a D2, correspondendo à preferência atual para uma dissecação linfonodal mais abrangente, diminuindo o risco de recorrência da doença, conforme ilustra o Gráfico 3.

Gráfico 3 - Tipos de técnica cirúrgica usados no tratamento de câncer gástrico



Fonte: Elaboração própria.

As localizações dos acometimentos neoplásicos mais comuns foram antro (28%), corpo (26%) e área de transição entre corpo e antro (12%), conforme mostra a Tabela 3.

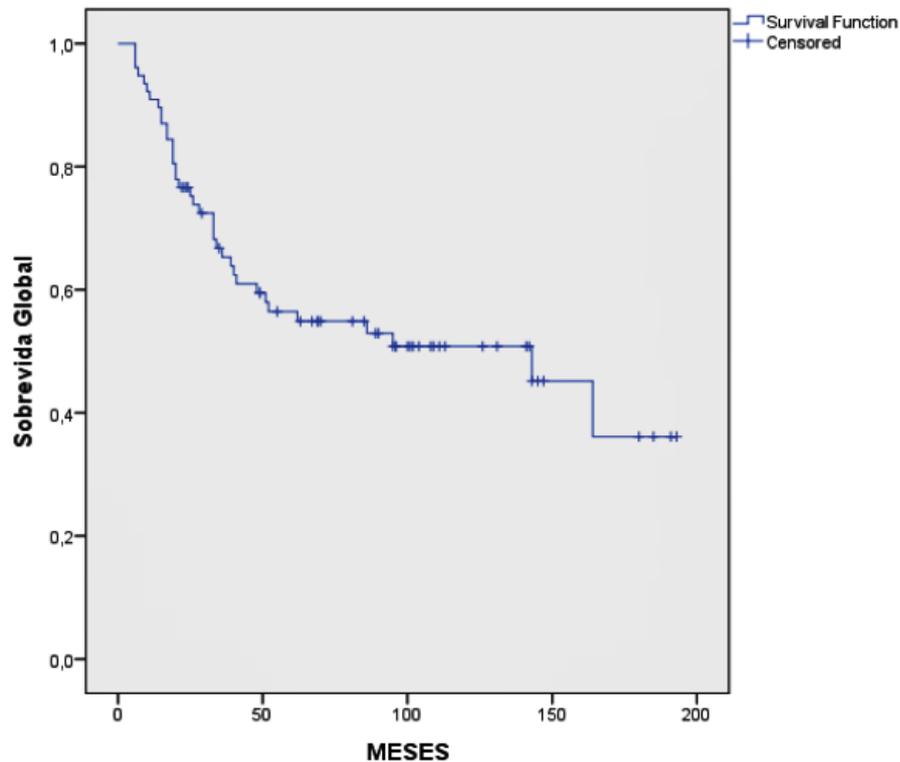
TABELA 3 - Distribuição de frequência das localizações dos acometimentos

<i>Informações do diagnóstico</i>	<i>Absoluta</i>	<i>Relativa</i>
Sítio tumor		
Antro	23	28%
Corpo	21	26%
Corpo + antro	10	12%
Piloro	7	9%
Cardia	6	7%
Fundo	2	3%
Sem informação	12	15%

Fonte: Elaboração própria.

4.2 Sobrevida global

Os pacientes desta demanda acadêmica tiveram uma sobrevida global em 36 meses de 65% e, em dez anos, de 51%, conforme ilustra o gráfico 4.

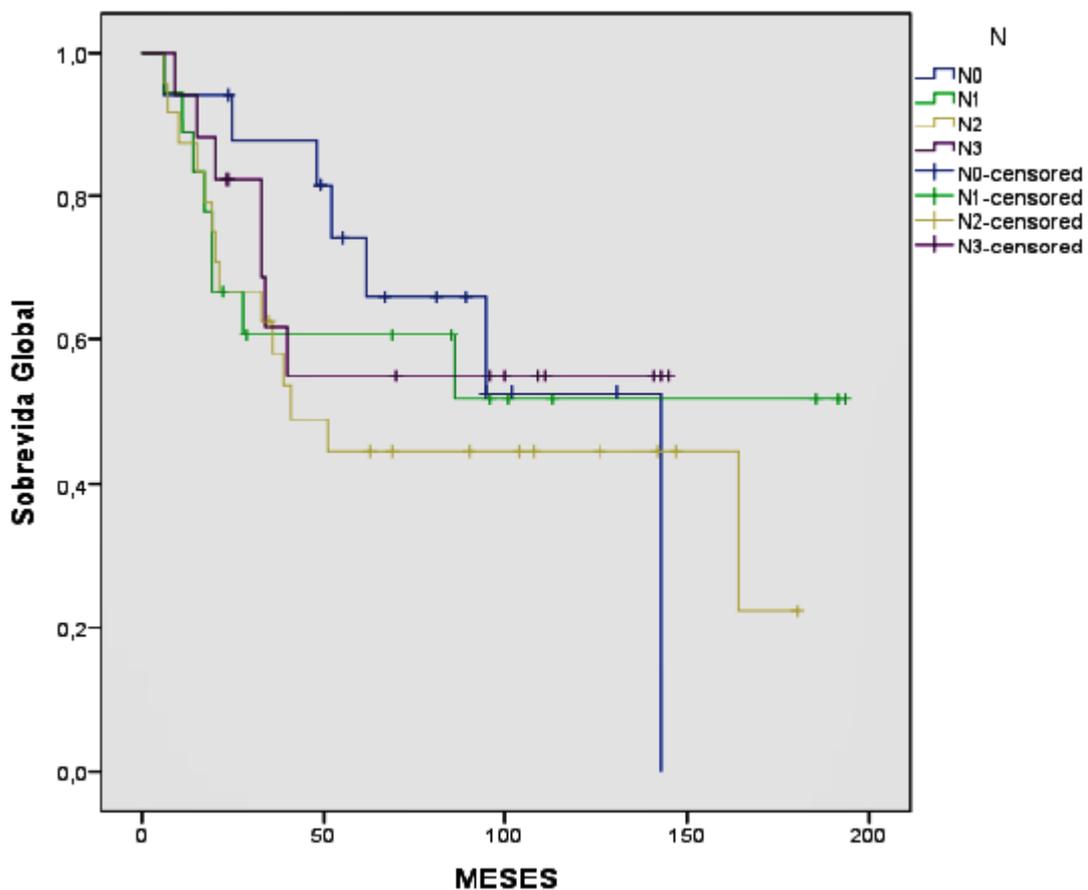
Gráfico 4 - Desfechos relacionados à sobrevivência dos pacientes após terapia

Fonte: Elaboração própria.

4.3 Desfechos relacionados ao acometimento linfonodal

Os pacientes foram distribuídos de acordo com o número de linfonodos acometidos, obtendo curvas similares quando comparados entre si. Em dez anos, estavam vivos 53% dos pacientes sem acometimento linfonodal. Para aqueles com linfonodos acometidos N1, N2 e N3, os números foram 52%, 45 e 44%, respectivamente, conforme ilustra o Gráfico 5.

Gráfico 5 - Sobrevida global de acordo com acometimento linfonodal

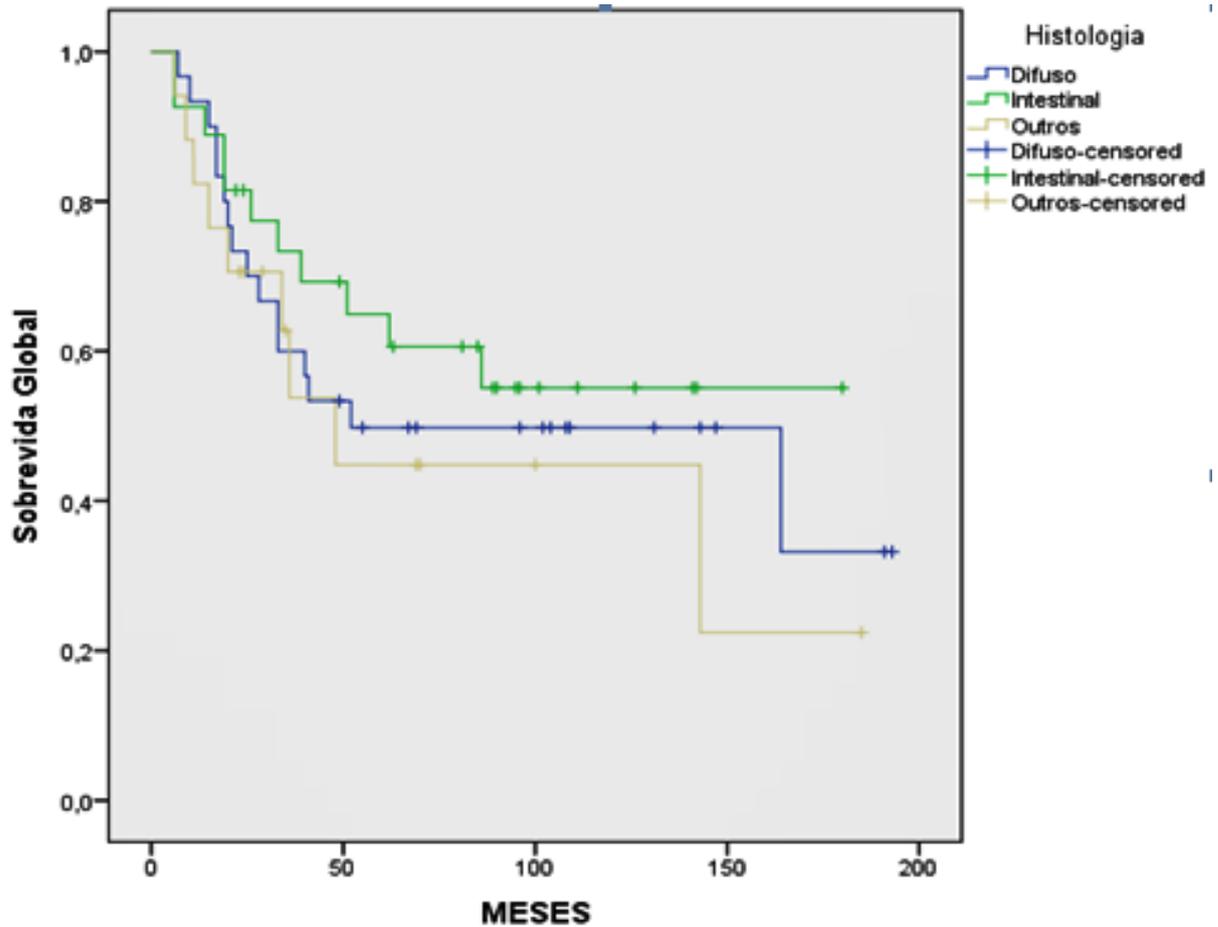


Fonte: Elaboração própria.

4.4 Desfechos relacionados ao perfil histológico

O subgrupo histológico intestinal teve sobrevida global numericamente melhor em comparação aos outros subgrupos, porém sem significância estatística ($p=0,41$). Estavam vivos em dez anos 55% dos pacientes com subtipo intestinal, contra 44% correspondentes ao subtipo difuso, conforme mostra o Gráfico 6.

Gráfico 6 - Perfil histológico (sobrevida global)

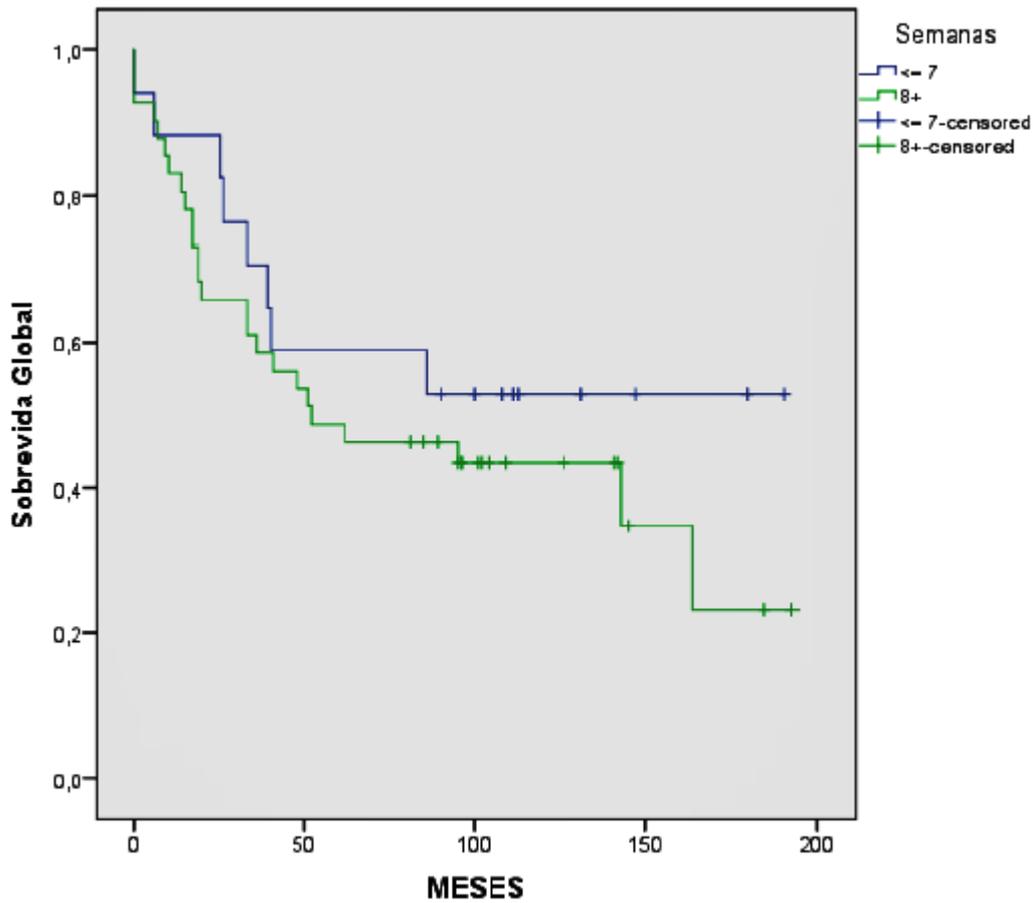


Fonte: Elaboração própria.

4.5 Desfechos relacionados ao tempo para início de tratamento

Os pacientes que iniciaram o tratamento antes das sete semanas, após a cirurgia (gastrectomia), tiveram um desfecho numericamente melhor, 53, contra 43% que iniciaram a terapia após oito semanas. Essa diferença numérica, em sobrevivida global, porém, não teve significância estatística ($p=0,326$), como visualizado no Gráfico 7.

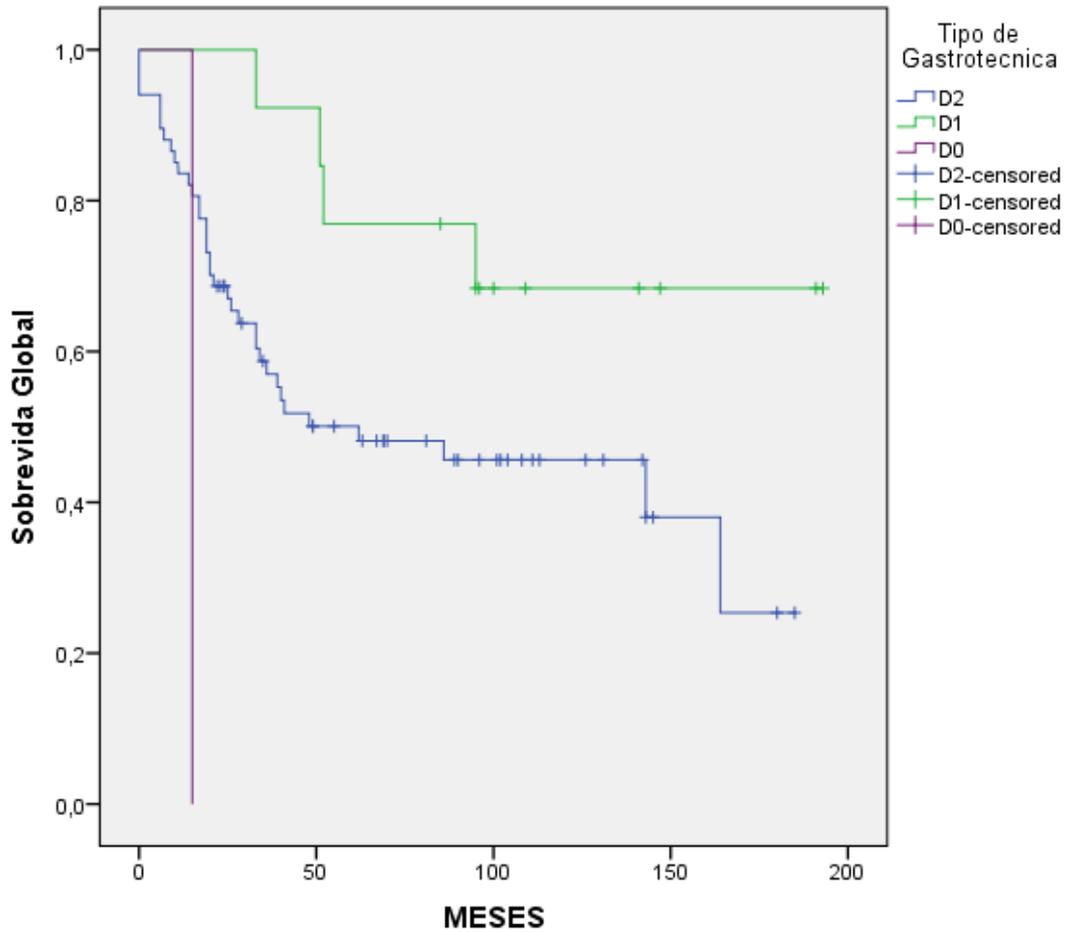
Gráfico 7 – Tempo para início da terapia (sobrevida global)



Fonte: Elaboração própria.

4.6 Desfechos relacionados ao tipo de cirurgia

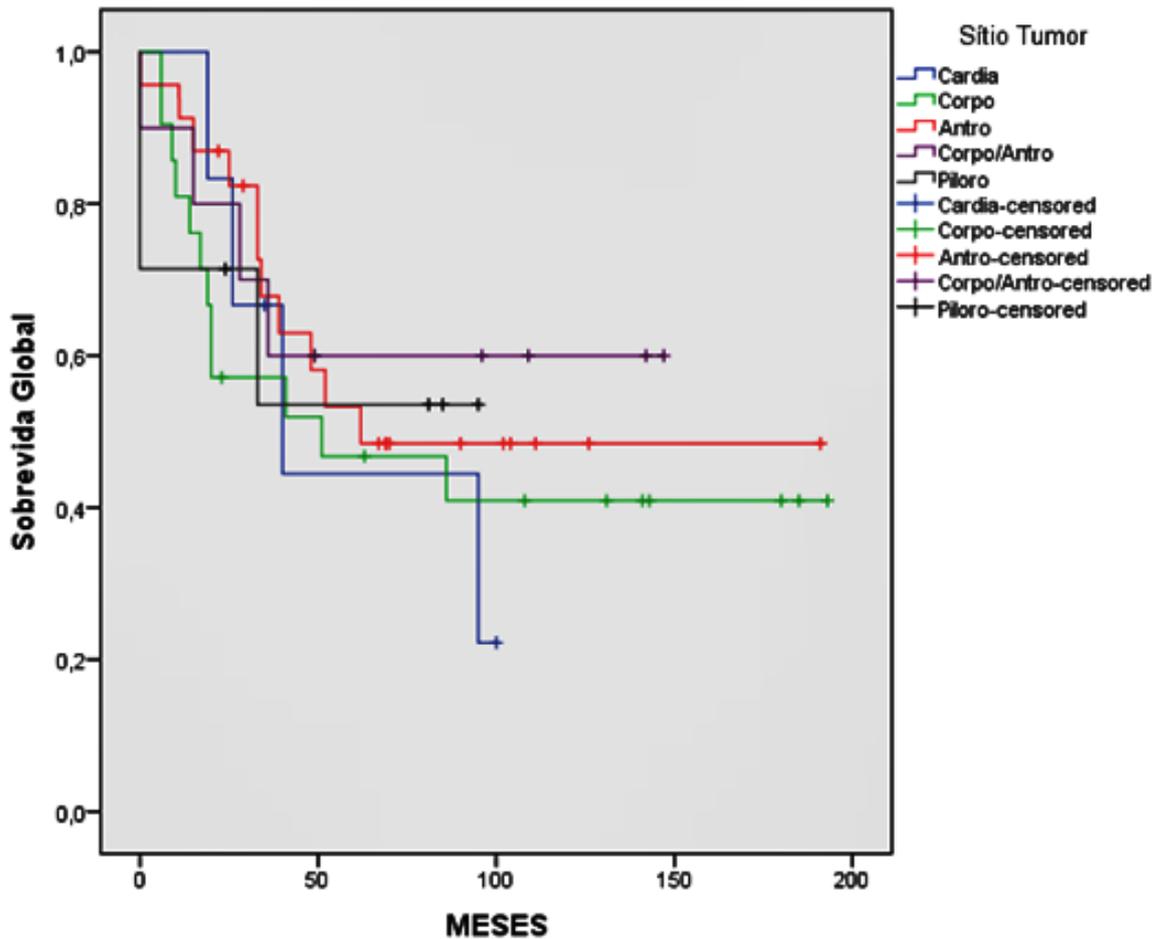
Houve um benefício superior, em sobrevivida global, para aqueles pacientes que realizaram linfadenectomia a D1. Sessenta e oito por cento do subgrupo D1 estavam vivos em dez anos, contra 49% para aqueles que realizaram linfadenectomia a D2 ($p=0,012$), conforme ilustra o gráfico 8.

Gráfico 8 - Tipo de cirurgia (sobrevida global)

4.7 Desfechos relacionados ao sítio tumoral

Não houve diferença em sobrevivida global baseada na localização do tumor, conforme ilustra o Gráfico 9 ($p=0,87$), porém alguns sítios, como corpo/antro e piloro, tiveram uma vantagem numérica. As porcentagens de pacientes vivos em dez anos foram: 60% para corpo/antro, 54% para piloro, 49% para antro, 41% para corpo e 22% para cárdia.

Gráfico 9 - Desfechos relacionados ao sítio tumoral (sobrevida global)



Fonte: Elaboração própria.

4.8 Perfil de toxicidade

Dos 81 prontuários avaliados, foram observados, em 41,8% dos pacientes, alguns eventos adversos importantes, relacionados aos graus de toxicidade 3 (G3) e 4 (G4) (anexo C). A proporção de sujeitos que desenvolveram algum grau de toxicidade G3 e G4 encontra-se listada na Tabela 4. O maior perfil de toxicidade diz respeito à diarreia, com 18,5%, seguido de neutropenia, com 11,1%, e astenia, com 4,9%. A maioria dos pacientes, cerca de 79%, completou todos os ciclos do tratamento e 11% completaram quatro ciclos, dos quais 2,3% optaram por não continuar em razão da logística no transporte até o serviço, não estando relacionado a algum grau de toxicidade.

Tabela 4 – Perfil de toxicidade associado a QT/RT G3 e G4

Toxicidade	N	%
Diarreia	15	18,5%
Neutropenia	9	11,1%
Astenia	4	4,9%
Anorexia	4	4,9%
Neutropenia febril	1	1,2%
Mucosite	1	1,2%
Total de eventos	34	

Fonte: Elaboração própria.

Houve um caso de acidente vascular cerebral (AVC) e um óbito por toxicidade (diarreia). O segundo deu entrada no hospital (ICC) com quadro de desidratação e insuficiência renal aguda, conseqüente da hipovolemia gerada pela diarreia. Após medidas de restaurar a volemia, evoluiu com parada cardíaca por provável hipercalemia.

5 DISCUSSÃO

Ainda não se tem um tratamento considerado padrão ouro no câncer gástrico. Várias são as maneiras de se abordar um paciente, e cada uma delas irá depender de determinada região em que se aborda o doente. Nos Estados Unidos da América (EUA), a preferência se dá por QT/RT adjuvante, enquanto, na Europa, é escolhida a quimioterapia perioperatória. Já no Oriente se dá por quimioterapia adjuvante. Todas, contudo, se baseiam em estudos realizados nas suas respectivas regiões. No Brasil, a preferência fica na dependência da prática do cirurgião e do serviço. O interessante da RT adjuvante liga-se ao fato de que um percentual de mais de 80% dos pacientes que venham a falecer de câncer gástrico, pós-tratamento, corresponde a uma recorrência local em algum momento (SIEGEL *et al.*, 2015).

Nos pacientes avaliados, pudemos notar uma boa tolerância ao tratamento baseado no perfil de toxicidade. Desenvolveu-se diarreia G3 em apenas 18,5% dos pacientes, mesmo que uma parcela considerável da população estudada seja de pessoas maiores de 60 anos, pois grande parte dos estudos exclui aquelas com 65 anos e mais. Em relação aos outros perfis de toxicidade, também houve boa tolerância por parte dos pacientes. Cerca de 79% deles completaram todos os ciclos de tratamento e 2,3% abandonaram por aspectos relacionados a problemas de deslocamento até o hospital, a exemplo de pacientes que residem em cidades afastadas da Capital (Fortaleza), o que corrobora os dados do estudo ARTIST, onde a maioria dos pacientes completou o tratamento no braço que utilizou terapia concomitante com radioterapia (82%). Nesse mesmo experimento, porém, houve um acometimento maior de pacientes com neutropenia G3/G4 (48,4%), náuseas G3/G4 (12,3%), entre outros, em comparação ao estudo realizado nessa instituição (JEEYUN *et al.*, 2012). Conforme relata o primeiro ensaio onde foram testados os efeitos da QT/RT, INT 1016, mais da metade dos pacientes desenvolveu toxicidade hematológica G3/G4 (54%), enquanto a diarreia ficou com 33%. Vale ressaltar que as técnicas de RT utilizadas nesse último estudo são ultrapassadas, o que nos leva a crer numa melhora do perfil de toxicidade com as técnicas atuais (MACDOLNALD *et al.*, 2001). Outro ponto que deve ser levado em consideração, como já citado, é a segurança no tratamento em pessoas idosas, visto que ainda não se aplicara o teste, sob esse aspecto, nessa população específica, em razão dos critérios de exclusão dos estudos.

No estudo ARTIST, publicado em 2012, foi levantada a hipótese de um benefício nos pacientes com o comprometimento linfonodal, no que diz respeito à sobrevida livre de

doença (JEEYUN *et al.*, 2012). No estudo agora relatado, não dispomos de braço com QT isolada para comparação, porém é notório o fato de que a sobrevida dos pacientes de acordo com acometimento linfonodal foi, de certa maneira, semelhante, o que pode decorrer do benefício da adição da radioterapia nos pacientes com doença um pouco mais avançada (linfonodo positivo) ou com cirurgia que envolva menor número de linfonodos dissecados, bem como o subestadiamento no Sistema Único de Saúde, pois esses pacientes não são submetidos a laparotomia diagnóstica.

O papel da linfadenectomia pode contribuir na escolha da terapia utilizada em algumas regiões do mundo, pois considera-se que o benefício do estudo INT 0116 pode ter demonstrado vantagem apenas em razão da quantidade de linfonodos insuficientemente ressecados, sugerindo que a RT + QT poderia compensar a cirurgia sub-ótima, como mostrado neste estudo, onde os pacientes que realizaram linfadenectomia a D1 tiveram melhores desfechos em sobrevida global. Este ponto de vista pode ser apoiado por dados retrospectivos de um estudo holandês, que demonstrou menores taxas de recorrência local em pacientes que realizaram linfadenectomia a D1, porém não traduziu benefício quando realizada dissecação a D2. No estudo foram avaliados 91 pacientes com câncer gástrico, estadiamento I a III, que realizaram cirurgia seguida de tratamento com RT associado a QT, sendo comparados com pacientes que não realizaram nenhum tratamento. Foram separados também os grupos de acordo com tipo de cirurgia realizado (D1 *versus* D2). A taxa de recorrência local para pacientes com cirurgia D1 foi 2 *versus* 8% ($p=0,001$). Esse benefício não fora traduzido nos pacientes que realizaram cirurgia D2. O mesmo estudo também sugeriu melhora na recorrência naqueles pacientes que realizaram cirurgia sub-ótima, ou seja, pacientes que não efetuaram ressecção completa (margem cirúrgica comprometida), um achado que também foi confirmado em outras séries retrospectivas (DIKKEN *et al.*, 2010).

No estudo ARTIST II, publicado em 2019, é difícil trazer à pauta a ausência de benefício da RT no contexto de pacientes tratados fora da Coreia, onde o estudo foi realizado, em razão da falta de acesso ao medicamento S-1 em outros continentes e em áreas onde há menos confiança de que os pacientes estejam realizando linfadenectomia completa, pois foi no Oriente onde as técnicas cirúrgicas atuais foram desenvolvidas, como citado anteriormente, ou seja, os pacientes ali operados são devidamente ressecados com margem de segurança. Além disso, o desenho estatístico do estudo foi avaliar a superioridade do tratamento com SOX ou SOX associado a RT em comparação ao tratamento utilizando apenas S-1, não sendo desenhado para comparar os dois tratamentos (QT *versus* QT/RT) (PARK *et al.*, 2019).

O estudo CRITICS, publicado em 2018, também não deveria ser interpretado como prova definitiva para a ausência de benefício na radioterapia em associação com quimioterapia. Somente metade dos pacientes de ambos os grupos conseguiu completar o tratamento pós-operatório. Além disso, todos os pacientes receberam quimioterapia inicialmente, portanto, o ensaio não abordou adequadamente os méritos relativos a QT/RT *versus* QT. Finalmente, houve também uma grande proporção de pacientes com doença inicial, ou seja, com menor probabilidade de se beneficiarem com regime contendo radioterapia (CATS *et al.*, 2018).

Uma crítica ao estudo onde se avaliou o benefício da RT nos 68 pacientes randomizados, publicado em 2012, disse respeito ao fato de o esquema de quimioterapia utilizado na comparação conter apenas o regime em que se utilizam Fluorouracil e Leucovorim. Estudos atuais contêm quimioterapia com agentes platinantes, ao qual há um benefício inquestionável nos novos estudos, quando comparados a FU + LV isolado, podendo ser interpretado como uma comparação indevida, pois, caso se utilizassem novas terapias, esse benefício poderia ser anulado. Por tudo isso, o papel da RT ainda permanece como incógnita (YU *et al.*, 2012).

Em 2015 foi publicada uma metanálise em que houve a compilação de seis estudos (excluído o estudo CRITICS), onde fora mostrado benefício de adição da RT no que diz respeito a sobrevida livre de doença e taxa de recidiva local, porém, quando se avalia sobrevida global, há apenas uma diferença numérica, sem significância estatística (DAI *et al.*, 2015).

Consoante mostra outra tendência do estudo ARTIST I (JEEYUN *et al.*, 2012) sobre o subtipo histológico, os pacientes com histologia intestinal foram os que tiveram numericamente os melhores desfechos em sobrevida global, porém não foi alcançada significância estatística ($p=0,41$), talvez pelo baixo recrutamento.

Havia uma proporção maior de pacientes acima de 60 anos entre aqueles com histologia intestinal, o que pode ter gerado um fator de confundimento, visto que, em dez anos, esses pacientes podem ter alcançado sua expectativa de vida. Tal nos conduz a crer que poderíamos ter uma diferença ainda maior, e com significância estatística, caso as populações tivessem idade balanceada entre os dois grupos.

Relativamente à localização do tumor no órgão específico, existem estudos mostrando a diferença de benefício a determinados esquemas de tratamento, quando comparados, como é o caso de câncer de cólon em relação à lateralidade (cólon

ascendente/direito e cólon descendente/esquerdo), porém não houve diferença de benefício no que concerne às áreas do estômago avaliadas (BAEK, 2017).

O momento ideal para início da terapia não foi devidamente avaliado em ensaios clínicos ou estudos retrospectivos. A maioria dos médicos prefere iniciar dentro de seis a oito semanas após a cirurgia, pois a maior parte dos estudos usou esse tempo. Na prática, no entanto, uma minoria dos pacientes encontra-se devidamente recuperada do procedimento em oito semanas; muitos iniciam além de 12 semanas (AHMED *et al.*, 2014).

Novos esquemas de combinações quimioterápicas foram testados e, por não haver um consenso sobre qual a melhor abordagem em câncer gástrico no que diz respeito à quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante, devem-se levar em consideração os últimos estudos publicados, nos quais fora visto um desfecho melhor ao utilizar o esquema FLOT em quimioterapia perioperatória quando comparado ao ECF/ECX, com bom perfil de toxicidade (AL-BATRAN *et al.*, 2016).

O FLOT4-AIO, estudo de fase III, publicado em 2016, contando mais de 300 pacientes, comparou o regime FLOT, quatro ciclos antes e quatro ciclos após cirurgia, com a terapia tripla contendo platinantes, como ECF ou ECX, esquemas utilizados pela maioria dos estudos anteriormente citados. Os pacientes que utilizaram o esquema FLOT tiveram maior taxa de resposta completa patológica (16 *versus* 8%) no anatomopatológico e toxicidade mais favorável, e menos eventos adversos. Esses foram pouco observados no esquema FLOT no que diz respeito a menos complicações cirúrgicas, náuseas, fadiga e vômitos. Houve, no entanto, maior grau de toxicidade hematológica, como neutropenia graus 3 e 4 (52 *versus* 38%) (AL-BATRAN *et al.*, 2016).

Portanto, na escolha da melhor terapia a ser utilizada, deve-se considerar uma compilação de dados e características de cada paciente, bem como a experiência da instituição. Novos estudos são necessários para confirmação dessas terapias, assim como se impõe fazer a comparação com a nova modalidade de QT perioperatória (FLOT), pois poderia substituir a RT nos pacientes com dissecação a D1.

7 CONSIDERAÇÕES COMPLEMENTARES

Os pacientes com acometimento linfonodal tiveram sobrevida global similar aos sem acometimento linfonodal, o que pode ser traduzido como a melhora da taxa de sucesso quando a terapia é feita de maneira combinada, ou seja, os pacientes com estádios mais avançados tiveram uma taxa de sucesso similar aos de estádios iniciais.

Houve melhor benefício em sobrevida global nos pacientes que realizaram linfadenectomia a D1. É possível que os pacientes com linfadenectomia D1 tenham experimentado melhores desfechos em decorrência da menor morbidade relacionada ao procedimento cirúrgico, pois vale lembrar que a maioria da população era de pessoas com idade acima de 60 anos.

Houve diferença numérica em favor do subtipo histológico intestinal, todavia, sem significância estatística, provavelmente pelo baixo número de prontuários analisados, bem como em razão da idade mais avançada dos pacientes nesse subgrupo.

O perfil de toxicidade foi aquém do esperado pela maioria dos pacientes, mesmo estes tendo uma marca etária um pouco maior do que a média indicada nos estudos.

São necessários mais estudos para se determinar qual o melhor tempo para início de tratamento após a realização de gastrectomia, pois as pesquisas não levaram em consideração esse dado e sua influência na sobrevida dos pacientes.

A qualidade de informações contidas nos prontuários prejudica pesquisas retrospectivas, como nesse caso. Melhor descrição de procedimentos cirúrgicos e estadiamento, melhor análise do perfil de toxicidade e anotações de queixas frequentes dos pacientes, bem como protocolos a serem seguidos, foram grandes desafios para coleta de dados e inclusão de pacientes.

8 CONCLUSÃO

Os pacientes que realizaram cirurgia de linfadenectomia a D1 tiveram os melhores desfechos em sobrevida global, quando comparados aos que realizaram cirurgia mais extensa (linfadenectomia D2).

Houve diferença numérica, com melhor sobrevida global, em favor do subtipo histológico intestinal e tratamento realizado antes de sete semanas após procedimento cirúrgico, porém sem significância estatística.

Quanto à localização do tumor na parede do estômago, não foi observada nenhuma diferença com relação ao benefício de tratamento.

Foi observado um bom perfil de toxicidade nos pacientes do estudo, mesmo naquela população mais idosa. Essa, por sua vez, foi excluída da maioria dos estudos randomizados, levando-nos a crer no bom perfil de tolerância por parte desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- AGBOOLA, O. Adjuvant treatment in gastric cancer. **Cancer Treat Rev.** 1994; 20(3): 217-240. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8020004>. DOI: [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(94\)90001-9](https://doi.org/10.1016/0305-7372(94)90001-9).
- AJCC [Homepage]. [acesso em 2019 jul. 27]. Disponível em <https://cancerstaging.org/search/Pages/results.aspx?k=gastric>
- AHMED, S. *et al.* Time to adjuvant therapy and other variables in localized gastric and gastroesophageal junction (GEJ) câncer. **J Gastrointest Cancer.**, 2014 Sep;45(3):284-290.
- AL-BATRAN, S. E. *et al.* Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. **Lancet Oncol.**, 2016 Dec; 17(12): 1697-1708. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776843>. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9.
- AVITAL, I. *et al.* Cancer of the stomach. In: DeVita, V. T. *et al.*, **Cancer: principles and practice of oncology.** 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
- BAEK SK. Laterality: Right-Sided and Left-Sided Colon Cancer. **Ann Coloproctol.** 2017;33(6):205–206. doi:10.3393/ac.2017.33.6.205
- BANG YJ, *et al.* Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. **Lancet.** 2012 Jan 28;379(9813):315-21.
- BONENKAMP, J. J. *et al.* Extended lymph-node dissection for gastric cancer. **N Engl J Med.**, 1999; 340: 908- 914. DOI: 10.1056/NEJM199903253401202.
- CATS, A, *et al.* Chemotherapy *versus* chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. **Lancet Oncol** 2018; 19:616.
- CUNNINGHAM D. *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. **N Engl J Med.** 2006;355(1):11.
- DAI, Q. *et al.* Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. **J Surg Oncol.**, 2015 Mar;111(3):277-84. doi: 10.1002/jso.23795. <https://doi.org/10.1002/jso.23795>.
- DAVID C, *et al.* Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. **N Engl J Med** 2006; 355:11-20.
- Dikken JL, *et al.* Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric câncer. **J Clin Oncol.** 2010 May 10;28(14):2430-6.

DE POTTER, T. *et al.* Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**. 2002 Apr;29(4):525-9.

EARLE, C. C., Maroun, J. A. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. **Eur J Cancer** 1999; 35:1059.

FEUSSNER H. *et al.* Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. **Endoscopy** 1999; 31:342.

Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. **Cancer** 1987 Jun.; 59(12): 2006-10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3567862>. Acesso em: 03 mar. 2019. DOI: 10.1002/1097-0142(19870615)59:12<2006::aid-cncr2820591206>3.0.co;2-b.

Globocan. [Homepage]. [acesso em 2019 jul. 27]. Disponível em <https://gco.iarc.fr>

GUIMARAES, Jocilene; CORVELO, Tereza Cristina; BARILE, Katarine Antonia. *Helicobacter pylori*: fatores relacionados à sua patogênese. **Rev. Para. Med.**, Belém, v. 22, n. 1, p. 33-38, mar. 2008. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072008000100005&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 27 set. 2019.

HORIE, Y. *et al.* Marked elevation of plasma carcinoembryonic antigen and stomach carcinoma. **Cancer**. 1982; 82(2): 228.

INCA [Homepage]. [acesso em 2019 jul. 27]. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro-abc-3ed-8a-prova.pdf>

JEEYUN L. *et al.* Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. **J Clin Oncol.**, 2012 Jan 20;30(3):268-73. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.39.1953>.

KRIPLANI, A. K.; KAPUR, B. M. Laparoscopy for pre-operative staging and assessment of operability in gastric carcinoma. **Gastrointest Endosc.**, 1991; 37:441-443.

LOPASSO, F. P. Câncer Gástrico: linfadenectomia, técnica, padronização e resultados. In: GAMA-RODRIGUES, J. J. et al. editores. **Câncer gástrico: aspectos atuais do diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Andrei; 2002. p.189-212.

LOWY, A. M. *et al.* Laparoscopic staging for gastric cancer. **Surgery** 1995; 611-614.

MACDONALD, J. S. *et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. **N Engl J Med.**, 2001; 345(10): 725-30. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547741>. Acesso em: 03 mar. 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa010187.

MOCELLIN, S.; PASQUALI, S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS)

for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. **Cochrane Database Syst Rev.** 2015; CD009944.

NAKATA, B. *et al.* Serum CA 125 level as a predictor of peritoneal dissemination in patients with gastric carcinoma. **Cancer.** 1998 Dec 15;83(12):2488-92.

PARK, S. H. *et al.* ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC) (abstract). **J Clin Oncol** 37, 2019.

Rabab Cancer Foudantion. [Homepage]. [acesso em 2019 ago. 17]. Disponível www.rabab.org.lb

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2017. **CA Cancer J Clin.**, 2017; 67(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.

SMALLEY, S. R. *et al.* Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. **J Clin Oncol.**, 2012 Jul.; 30(19): 2327-33. doi: 10.1200/JCO.2011.36.7136.

SMITH, J. W. *et al.* Preoperative endoscopic ultrasound can predict the risk of recurrence after operation for gastric carcinoma. **J Clin Oncol.** 1993 Dec;11(12):2380-5.

SONGUN, I. *et al.* Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. **Lancet Oncol.** 2010 May;11(5):439-49

THE GENERAL rules for the gastric cancer study in surgery and pathology, 12th, **Japanese Research Society for Gastric Cancer** (Ed), Kanahara Shuppan, Tokyo 1993.

UpToDate. [Homepage]. [acesso em 2019 jul. 27]. Disponível em <http://www.uptodate.com>

WADDELL, T. *et al.* Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Eur J Surg Oncol** 2014; 40:584.

WANEBO, H. J. *et al.* Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. **Ann Surg.** 1993 Nov; 218(5): 583-92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8239772>. Acesso em: 03 mar. 2019. DOI: 10.1097/00000658-199321850-00002.

WILLIS, S. *et al.* Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. **Surg Endosc.** 2000 Oct;14(10):951-4.

YAN, C. *et al.* Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. **J Surg Oncol** 2009; 100:205.

YOSHIDA, S. *et al.* Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. **Abdom Imaging** 2005; 30:518.

YU, C. *et al.* Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. **J Cancer Res Clin Oncol.** 2012 Feb;138(2):255-9. Epub 2011 Nov 22.

ZHU, W. G. *et al.* A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. **Radiother Oncol.** 2012; 104:361.

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA DE INFORMAÇÕES DO ESTUDO RETROSPECTIVO – Câncer Gástrico - MAC DONALD - ICC

1. IDENTIFICAÇÃO (Número do Prontuário: _____)

- a) Gênero: 1 – masculino; 0 – feminino; 9 – sem informação
 b) Idade admissão (em anos): ____ data nascimento: __/____/____

2. DATAS NO DIAGNÓSTICOS E *FOLLOW UP* (dd/mm/aaaa)

- a. Diagnóstico: __/__/__ Data da 1ª recidiva: __/__/__
 b. Data do óbito ou da última observação: __/__/__

3. INFORMAÇÕES DO DIAGNÓSTICO

- a) Histologia: 1-adenocarcinoma do tipo difuso; 2 – adenocarcinoma do tipo intestinal; 3 -- outros; 9 – sem informação
 b) Estádio da doença ao diagnóstico: T__N__M__(estádio____)
 c) Sítio tumor primário: 1 – Cardia (GEJ); 2 – corpo; 3 – antro; 5 – outros; 9 – sem informação.
 d) ECOG (performance *status*, 0 -- 4) à data do diagnóstico: ____

4. RISCOS E ANTECEDENTES

- a) Fumador: 1 – sim; 2 – ex-fumador; 0 – não fumador; 9 – sem informação
 Carga tabágica (UMA): _____
 b) Alcoolismo: 1 – sim; 0 – não; 9 – sem informação. Consumo (g/dia): _____

5. INFORMAÇÕES TERAPÊUTICAS

- a) Tipo de gastrectomia/LN: 1 – D2 ; 2 – D1; 3 – D0; 0 – não; 9 – sem informação.
 b) Data Cirurgia: __/__/____
 c) Dose 5FU _____ Dose Leucovorin _____ Dias de perfusão do ciclo ____
 d) Início QT __/__/__ Fim QT __/__/__ N° ciclos: ____ Intervalo dos ciclos _____ Toxidades (só graus 3 e/ou 4) 1*: ____
 e) Dose total RT (Gy):__; Início RT / / _ Fim RT / / N°

frações: _____ Toxidades (só graus 3 e/ou 4) 1*: _

- f) Técnica RT: _____
- g) Campos de tratamento RT: leito tumoral: 1 -- sim; 0 -- não; 9 sem informação; linfonodos regionais: 1 -- sim; 0 -- não; 9 sem informação; 2 cm além das margens proximal e distal: 1 -- sim; 0 -- não; 9 -- sem informação.
- h) 1ª. Recidiva/progressão após QT/RT: 1 – sim; 0 – não; 9 – sem informação.
- i) 1ª progressão (tipo de recidiva): 1 -- distância; 2 -- regional; 3 -- local; 9 -- sem informação.
- j) Tratamento na 1ª Recidiva: 0 – sintomático; 1 – cirurgia; 2 – RT; 3 – QT; 9 – sem informação.
- k) HER2 status: 1 -- positivo (IHQ 3+ ou FISH); 0 -- negativo; 9 -- sem informação
- l) Protocolo de QT paliativa 1ª linha: __; Início ___/___/___ Fim___/___/___
 N° ciclos: _____ Toxidades (só graus 3 e/ou 4) 1*: _____
 Resposta ao QT paliativa 1ª linha: 0 – sem resposta/progressão; 1 – estável; 2 – parcial; 3 – completa; 4 -- benefício clínico; 5 -- progressão clínica; 9 – sem informação.

6. CENSOR

- a) Estado: 3 – vivo com doença; 2 – vivo sem doença; 1 – morto com doença; 0 – morto sem doença; 9 – perdido *follow up*. >> Data óbito: ___/___/___

**Toxidades (grau 3 e/ou 4): 1 – neutropenia; 2 – anemia; 3 – trombocitopenia; 4 – leucopenia; 5 – rash cutâneo; 6 – mucosite; 7 – cardiotoxicidade; 8 – vômitos; 9 – astenia; 10 – neutropenia febril; 11 – diarreia; 12 – dor; 13 – pulmonar; 14 – hipomagnesemia; 15 – choque séptico; 16 – morte; 17 – outros; 0 – sem toxidade grau 3 ou 4; 99 - - missing*

ANEXO A - ESCALA ECOG

<i>ECOG</i>	<i>DESCRIÇÃO</i>
0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária.
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado.
3	Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado.
4	Completamente incapaz de realizar autocuidados básicos, totalmente confinado ao leito ou à cadeira.

ANEXO B - CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES MALIGNOS (TNM/American Joint Committee on Cancer, 2010)

ESTÔMAGO

Tumor Primário (T)

TX. O tumor principal não pode ser avaliado.

T0. Nenhum sinal de tumor foi detectado.

Tis. As células cancerosas estão apenas na camada superior da mucosa e não invadiram as camadas mais profundas do tecido. Este estágio é denominado *in situ*.

T1. O tumor se desenvolveu da parte superior da mucosa para as camadas inferiores, próximo a submucosa.

T1a. O tumor está se desenvolvendo na parte muscular da mucosa.

T1b. O tumor se desenvolveu na parte muscular da mucosa e na submucosa.

T2. O tumor está se desenvolvendo para dentro da camada muscular.

T3. O tumor está se desenvolvendo para dentro da camada subserosa.

T4. O tumor se desenvolveu na parede do estômago e na serosa, e já pode ter atingido outro órgão (como baço, intestinos, pâncreas, rim) ou estruturas outras como os vasos sanguíneos.

T4a. O tumor se desenvolveu da parede do estômago para a serosa (revestimento externo do estômago), mas não atingiu órgãos e estruturas adjacentes.

T4b. O tumor se desenvolveu na parede do estômago e já atingiu órgãos e estruturas vizinhas.

Linfonodos Regionais (N)

NX. Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0. Os linfonodos estão livres.

N1. O câncer disseminou para um ou dois linfonodos próximos.

N2. O câncer disseminou para três a seis linfonodos.

N3. O câncer se disseminou para sete ou mais linfonodos.

N3a. O câncer se disseminou para sete a 15 linfonodos.

N3b. O câncer se disseminou para mais de 16 linfonodos.

Metástase a Distância (M)

M0. Ausência de metástases a distância.

M1. Metástases a distância.

Estádios do Câncer pós-cirúrgico

Estádio 0. Tis, N0, M0.

Estádio IA. pT1pN0M0.

Estádio IB. pT1pN1M0, pT2pN0M0.

Estádio IIA. pT1pN2M0, pT2pN1M0, pT3pN0M0.

Estádio IIB. pT1pN3aM0, pT2pN2M0, pT3pN1M0, pT4apN0M0.

Estádio IIIA. pT2pN3aM0, pT3pN2M0, pT4apN1-2M0, pT4bpN0M0.

Estádio IIIB. pT1-2pN3bM0, pT3-4apN3aM0, pT4bpN1-2M0.

Estádio IIIC. pT3-4apN3bM0, pT4bpN3a-bM0.

Estádio IV. qqpTqqNM1.

ANEXO C- ESCALA DE TOXICIDADE A QUIMOTERAPIA

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Anemia	VN a 10 g/dL	10 a 8 g/dL	< 8 g/dL	Ameaçado r a vida	Óbito
Fadiga	Melhora com repouso	Limita atividades diárias	Limita autocuidados	-	-
Neutropenia	VN a 1500/mm ³	1500 a 1000/mm ³	1000 a 500/mm ³	< 500/mm ³	-
Plaquetopenia	VN a 75.000/mm ³	75.000 a 50.000/mm ³	50.000 a 25.000/mm ³	< 25.000/mm ³	-
Náuseas	Perda do apetite, sem perda do hábito alimentar	Redução da ingestão, sem perda de peso ou desidratação	Redução da ingestão	-	-
Vômitos	1 a 2 episódios (separados por 5 min) em 24h	3 a 5 episódios (separados por 5 min) em 24h	> =6 episódios (separados por 5 min) em 24h	Ameaçado r a vida	Óbito
Extravasamento de quimioterápico	-	Eritema com sintomas (edema, dor, endurecimento)	Ulcerações ou necrose	Ameaçado r a vida	Óbito
Diarreia	Aumento de até 4 evacuações do hábito normal	Aumento de 4 a 6 evacuações do hábito normal	Aumento > =7 evacuações do hábito normal; OU incontinência	Ameaçado r a vida	Óbito
Diarreia (ostomia)	Leve aumento	Moderado aumento	Aumento importante	Ameaçado r a vida	Óbito
Mucosite Oral	Assintomático ou leve	Dor moderada, sem interferir com alimentação	Dor importante, que interfere na alimentação	Ameaçado r a vida	Óbito
Mialgia	Leve	Dor moderada, interfere em atividades diárias	Dor intensa, interfere em autocuidados	-	-
Neuropatia Motora periférica	Assintomático ou leve	Limitante nas atividades diárias	Limitante em auto- cuidados	Ameaçado r a vida	Óbito
Neuropatia Sensitiva Periférica	Perda de reflexo de tendões profundos OU parestesia	Limitante nas atividades diárias	Limitante em autos cuidados	Ameaçado r a vida	Óbito

Alopecia	Perda de < 50% cabelos	Perda de < 50% cabelos	-	-	-
Síndrome Mão Pé (Eritrodisestesia palmoplantar)	Alteração mínima da pele (eritema, edema, hiperkeratose)	Alteração da pele ou dor ou limitante nas atividades diárias	Alterações graves (sangramento, descamação) com dor e limitantes nos auto-cuidados	-	-
Conclusão					
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Insuficiência Renal Aguda	Aumento de creatinina > 0,3 mg/dl; 1,5 a 2,0 x o baseline	Creatinina 2 a 3 x o baseline	Creatinina > 3x baseline ou creatinina > 4,0 mg/dl	Ameaçado a vida	Óbito

VN: Valor Normal

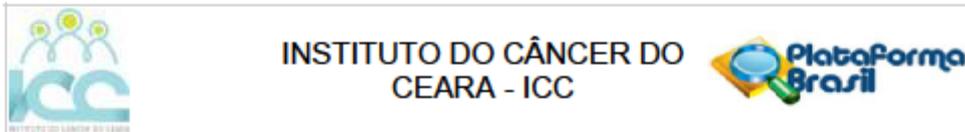
Atividades Diárias: preparar refeições, compras de roupas ou alimentos, usar telefone, manusear dinheiro.

Autocuidados: banhar-se, vestir-se e despir-se, ir ao banheiro, tomar remédios.

Copyright © 2012. Oncologia Clínica – FMRP – USP Designed by [JoomShaper](#)

Fonte: ONCOLOGIA CLÍNICA (c2012).

ANEXO D- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO BENEFÍCIO DE DUAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EM PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO

Pesquisador: MARIO VILANY GOMES BONFIM OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 79071317.5.0000.5528

Instituição Proponente: Instituto do Cancer do Ceara

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.286.361

Apresentação do Projeto:

A presente pesquisa clínica será realizada no Instituto do Câncer do Ceará através de um questionário apropriado (anexo 1) para coleta de dados presente nos prontuários que serão analisados.

Trata-se de um estudo retrospectivo de pacientes com diagnóstico de câncer de estômago, submetidos a tratamento no período de 2002 a 2017, inclusos no estágio I a III, de acordo com os critérios do sistema TNM.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar retrospectivamente os pacientes submetidos ao tratamento adjuvante com radioterapia associado à quimioterapia de radiosensibilização

com 5-fluorouracilo e leucovorin em comparação com aqueles que utilizaram quimioterapia a base de platina em monoterapia, no período de 2002

a 2017, no Instituto do Câncer do Ceará, Fortaleza, Brasil, no que diz respeito ao benefício de tal terapia em determinados subgrupos em relação ao

acometimento linfonodal e tipo histológico.

Objetivo Secundário

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222
Bairro: RODOLFO TEÓFILO **CEP:** 60.430-230
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3288-4653 **Fax:** (85)3228-4653 **E-mail:** eco@icc.org.br



INSTITUTO DO CÂNCER DO
CEARA - ICC



Continuação do Parecer: 3.286.361

Fazer a distribuição dos pacientes de acordo com sexo, idade e hábitos de vida.

Identificar o estadiamento clínico, tipo histológico do tumor, sítio primário (JEG, corpo, antro, outros), número de linfonodos comprometidos, tipo de

terapêutica utilizada no que diz respeito à cirurgia, tipo de radiação, esquema quimioterápico, sobrevida global e sobrevida livre de doença

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não demanda riscos ao paciente.

Benefícios:

Análise do protocolo MAC DONALD na população brasileira, visto que a maioria dos estudos são de caráter internacional, variando o benefício entre

os continentes. Além disso fornecer dados sobre a melhor abordagem no ratamento adjuvantes nos pacientes com câncer de estômago.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com aprovação a partir do parecer nº: 2.424.188.

Pesquisador submeteu emenda ao projeto

Justificativa da Emenda:

Trabalho inicial após análise de dados cujo número de pacientes fora pequeno, não sendo conclusivo, fez-se necessário aumentar o numero de pacientes de acordo com o aumento do período de analise, bem como a comparação com braço que utilizara apenas quimioterapia.

No projeto original foram incluídos riscos da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados de acordo com a resolução vigente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado do CEP acompanha o parecer do relator, aprovando a emenda.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222
 Bairro: RODOLFO TEÓFILO CEP: 60.430-230
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3288-4653 Fax: (85)3228-4653 E-mail: eco@icc.org.br



INSTITUTO DO CÂNCER DO
CEARA - ICC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Continuação do Parecer: 3.286.361

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1335575_E1.pdf	17/04/2019 22:38:26		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCC.doc	12/04/2019 18:07:39	MARIO VILANY GOMES BONFIM OLIVEIRA	Aceito
Brochura Pesquisa	brochura.doc	12/04/2019 18:07:16	MARIO VILANY GOMES BONFIM OLIVEIRA	Aceito
Cronograma	cronograma.doc	12/04/2019 17:57:23	MARIO VILANY GOMES BONFIM OLIVEIRA	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Errata_riscos_prontuario.doc	29/11/2017 13:17:48	Luana Nunes Caldini	Aceito
Outros	RISCOS_RELACIONADOS_MANUSEIO_PRONTUARIOS.doc	21/11/2017 18:51:19	MARIO VILANY GOMES BONFIM OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_DISPENSA_DE_TCLE.doc	21/11/2017 18:49:44	MARIO VILANY GOMES BONFIM OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_Tecnico.pdf	18/10/2017 23:46:15	MARIO VILANY GOMES BONFIM OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	Or_amento.doc	18/10/2017 23:40:59	MARIO VILANY GOMES BONFIM OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	18/10/2017 23:37:59	MARIO VILANY GOMES BONFIM OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 25 de Abril de 2019

Assinado por:
Marcelo Gurgel Carlos da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222
Bairro: RODOLFO TEÓFILO CEP: 60.430-230
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3288-4653 Fax: (85)3228-4653 E-mail: eco@icc.org.br