



ANA FLAVIA CORTES BELLEI

RAPHAEL PETRY DE ANDRADE

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE EM
PACIENTES SUBMETIDOS A GASTRECTOMIA POR NEOPLASIA MALIGNA DE
ESTÔMAGO EM UM HOSPITAL DA REGIÃO CENTRO SUL DO PARANÁ**

GUARAPUAVA

2023

ANA FLAVIA CORTES BELLEI
RAPHAEL PETRY DE ANDRADE

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE EM
PACIENTES SUBMETIDOS A GASTRECTOMIA POR NEOPLASIA MALIGNA DE
ESTÔMAGO EM UM HOSPITAL DA REGIÃO CENTRO SUL DO PARANÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Banca Avaliadora, como critério para
obtenção do grau de bacharel (a) em Medicina.

Orientador(a): Prof. Dr. Alexandre Dias França

GUARAPUAVA

2023

Lista de Quadros

Quadro 1 – Estadiamento AJCC, 8ª edição.....	13
Quadro 2 – Grau de Regressão Histológica de Becker, 2003.....	21

Lista de Figuras

Figura 1 – Critérios de inclusão e exclusão do estudo.....	20
--	----

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Perfil epidemiológico.....	24
Tabela 2 – Análise dos procedimentos cirúrgicos.....	26
Tabela 3 – Complicações pós-cirúrgicas.....	27
Tabela 4 – Avaliação anatomopatológica: localização e classificação do tumor.....	28
Tabela 5 – Análise anatomopatológica: invasão e estadiamento patológico..	29
Tabela 6 – Descrição da resposta patológica.....	30
Tabela 7 – Comparação entre bom e mau respondedor ao tratamento neoadjuvante com o esquema FLOT.....	30
Tabela 8 – Comparação entre os grupos de indivíduos com diagnóstico e ausência de recidiva.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

FLOT	Fluorouracil, Leucovorina, Oxaliplatina e Docetaxel
ECF	Epirrubicina, Cisplatina e Fluorouracil
TNM	Classificação de tumores malignos
INCA	Instituto Nacional Do Câncer
TC	Tomografia computadorizada
ECOG	Escala performance status
CAPG	Centro de Apoio em Patologia em Guarapuava

SUMÁRIO

1	Resumo.....	9
2	Abstract.....	10
3	Introdução	11
3.1	Localização	11
3.2	Estadiamento	12
3.3	Classificação histológica	14
3.4	Tratamento neoadjuvante.....	15
3.5	Tratamento cirúrgico.....	15
3.6	Resposta patológica	16
4	Justificativa	17
5	Objetivos.....	18
5.1	Objetivo Geral	18
5.2	Objetivo Específico.....	18
6	Materiais e métodos.....	18
6.1	Desenho do estudo	18
6.2	Local de realização	18
6.3	Metodologia aplicada	19
6.3.1	População.....	19
6.3.2	Variáveis.....	20
6.3.3	Avaliação da regressão histológica	21
6.3.4	Análise dos dados	22
6.3.5	Questões éticas.....	22
6.4	Desfecho primário	22

6.5 Desfecho secundário.....	22
7 Resultados	23
7.1 Características epidemiológicas dos pacientes.....	23
7.2 Ciclos de quimioterapia pré-operatória.....	25
7.3 Cirurgia.....	25
7.4 Análise anatomopatológica	27
7.6 Tratamento adjuvante	32
7.7 Recidiva	32
8 Discussão	35
9 Conclusão.....	40
10 Referências Bibliográficas	41
11 Anexos.....	45

1 RESUMO

Introdução: O câncer gástrico corresponde à quinta neoplasia maligna mais prevalente no mundo. Pacientes com doença localmente avançada têm como base o tratamento cirúrgico. No entanto, a quimioterapia neoadjuvante vem sendo cada vez mais associada ao tratamento. O estudo MAGIC demonstrou que pacientes submetidos a quimioterapia pré-operatória apresentaram maior sobrevida quando comparados àqueles submetidos a cirurgia gástrica seguida de tratamento adjuvante. Posteriormente, o estudo FLOT4-AIO constatou uma maior taxa de regressão patológica completa em pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante com FLOT e, desde então, este esquema tornou-se um dos protocolos de quimioterapia pré-operatória. **Objetivo:** Avaliar a resposta tumoral de pacientes submetidos a terapia neoadjuvante com FLOT, bem como variáveis que possam ter influenciado nesse desfecho. **Materiais e métodos:** Este estudo retrospectivo envolveu pacientes com neoplasia gástrica submetidos a quimioterapia neoadjuvante com FLOT, e posterior gastrectomia em um hospital da região Centro Sul do Paraná, durante o período de 2018 a 2022. Para avaliação da regressão histológica foram utilizados os critérios de Becker. **Resultado:** Foram selecionados 20 pacientes para o estudo, 55% destes tratavam-se de mulheres. A mediana de idade foi de 53 anos. De acordo com a classificação de Lauren, 40% da amostra apresentava padrão difuso. Entre os 20 pacientes, 95% concluíram os quatro ciclos neoadjuvantes de FLOT. No que diz respeito a cirurgia, o tempo médio entre o último ciclo de quimioterapia e o ato cirúrgico foi de aproximadamente 12 semanas, e 25% dos pacientes apresentaram complicações pós-operatórias. Conforme os critérios de Becker, a resposta patológica completa foi observada em 15% dos pacientes. Dentre os 20 indivíduos, apenas 20% realizaram o esquema completo do FLOT, de oito ciclos. No decorrer no período analisado, 30% dos pacientes apresentaram recidiva e 30% vieram a óbito. **Conclusão:** Os resultados deste estudo sugerem que a quimioterapia neoadjuvante com FLOT é uma opção eficaz para o tratamento do câncer gástrico localmente avançado, com taxas de resposta patológica completa semelhante às observadas em outros estudos.

Palavras-Chave: Terapia neoadjuvante. Câncer Gástrico. Gastrectomia.

2 ABSTRACT

Introduction: Gastric cancer is the fifth most common malignant neoplasm in the world. Patients with locally advanced disease are treated primarily with surgery. However, neoadjuvant chemotherapy is increasingly being used in combination with surgery. The MAGIC study showed that patients who underwent preoperative chemotherapy had a longer survival than those who underwent gastric surgery followed by adjuvant treatment. Subsequently, the FLOT4-AIO study found a higher rate of complete pathological regression in patients who underwent neoadjuvant chemotherapy with FLOT, and since then, this regimen has become one of the preoperative chemotherapy protocols. **Objective:** To evaluate the tumor response of patients who underwent neoadjuvant therapy with FLOT, as well as variables that may have influenced this outcome. **Materials and Methods:** This retrospective study involved patients with gastric neoplasms who underwent neoadjuvant chemotherapy with FLOT followed by gastrectomy at a hospital in the South Central region of Paraná, Brazil, from 2018 to 2022. The Becker criteria were used to assess histological regression. **Results:** Twenty patients were selected for the study, 55% of whom were women. The median age was 53 years. According to the Lauren classification, 40% of the sample had a diffuse pattern. Of the 20 patients, 95% completed the four neoadjuvant cycles of FLOT. Regarding surgery, the mean time between the last cycle of chemotherapy and the surgical procedure was approximately 12 weeks, and 25% of the patients had postoperative complications. According to the Becker criteria, complete pathological response was observed in 15% of the patients. Of the 20 individuals, only 20% completed the full FLOT regimen of eight cycles. During the study period, 30% of the patients experienced recurrence and 30% died. **Conclusion:** The results of this study suggest that neoadjuvant chemotherapy with FLOT is an effective option for the treatment of locally advanced gastric cancer, with rates of complete pathological response similar to those observed in other studies.

Keywords: Neoadjuvant therapy. Gastric cancer. Gastrectomy.

3 INTRODUÇÃO

O câncer de estômago corresponde à quinta neoplasia maligna mais incidente no mundo e a quarta de maior mortalidade, conforme estimativas do GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) de 2020. Esse tumor acomete duas vezes mais homens do que mulheres (SUNG *et al.*, 2021). No Brasil, para cada ano do triênio 2023 – 2025 estima-se 21.480 novos casos de câncer de estômago. Conforme a distribuição regional, o Sul concentra as taxas de maior incidência dessa neoplasia, para ambos os sexos (INCA, 2022).

Mais de 95% dos cânceres gástricos consistem em adenocarcinomas, os quais são classificados de acordo com sua localização em tumor proximal (cárdia e fundo) e tumor distal (corpo gástrico e antro). E conforme seu tipo histológico, através da classificação de Lauren e da OMS (Organização Mundial de Saúde) (AJANI *et al.*, 2022).

Os principais fatores de risco para câncer de estômago são infecção por *H. pylori*, idade avançada, tabagismo, predisposição familiar e gastrectomia parcial prévia. Os sintomas associados ao câncer gástrico são inespecíficos, como dispepsia, anorexia, saciedade precoce e perda de peso, e por conta disso muitas vezes o diagnóstico é tardio. O diagnóstico é realizado por biópsia endoscópica, e o estadiamento clínico é elaborado através do sistema TNM, com base nos critérios AJCC 8ª edição (AJCC, 2018). O estágio inicial, ou seja, restrito a mucosa é tratado com ressecção endoscópica, enquanto os demais estágios têm por objetivo a ressecção cirúrgica, que consiste na gastrectomia, exceto nos casos em que há metástase, o qual recomenda-se tratamento paliativo (SMYTH *et al.*, 2020).

3.1 Localização

O estômago é dividido em três regiões: terço superior, médio e inferior. O terço superior compreende a junção esofagogástrica (JEG), a cárdia e o fundo; já o terço médio consiste no corpo gástrico; e o terço inferior corresponde ao antro e piloro (STRONG, 2015).

Os tumores de estômago proximais, estão localizados próximos da junção esofagogástrica (JEG), local que pode ser por ser acometido por tumor gástrico e/ou esofágico. A classificação de Siewert divide o adenocarcinoma da transição esofagogástrica em três tipos, conforme a localização do epicentro do tumor. Os tumores de Siewert tipo I são adenocarcinomas localizados no esôfago distal, com epicentro entre 1 a 5 cm acima da JEG anatômica. Os tumores Siewert tipo II são definidos como tumores de cárdia, com o epicentro entre 1 cm acima e 2 cm abaixo da JEG. E o tumor Siewert tipo III possuem o epicentro entre 2 a 5 cm abaixo da JEG, considerado como tumor gástrico. Entretanto, na 8ª edição do AJCC, os tumores com epicentro localizados a 2 cm do estômago proximal (Siewert tipo I e II) são classificados como adenocarcinoma de esôfago, enquanto aqueles com epicentro localizados a mais de 2 cm (tipo III de Siewert) são estadiados como câncer gástrico (AJANI *et al.*, 2019).

3.2 Estadiamento

O diagnóstico de neoplasia gástrica é realizado mediante biópsia obtida por endoscopia digestiva alta e o estadiamento clínico é feito através da tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome superior e pelve (BARCHI *et al.*, 2020), pelo sistema TNM (Classificação de tumores malignos), com base nos critérios AJCC 8ª edição, onde T corresponde ao tumor, N aos linfonodos regionais e M a metástase à distância, conforme ilustrado no quadro 1 (AJCC, 2018).

A laparoscopia diagnóstica deve ser realizada nos casos em que há dúvida na TC quanto ao comprometimento peritoneal ou metástase oculta radiologicamente. O PET-CT (tomografia por emissão de prótons) deve ser usado apenas para casos específicos, pois tem uma baixa acurácia para adenocarcinomas do tipo difuso, mucinoso e pouco diferenciados, devido a esses tumores serem menos ativos metabolicamente (BARCHI *et al.*, 2020).

Quadro 1 – Estadiamento AJCC 8ª edição

T	Tumor primário
Tx	O tumor não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: tumor intra epitelial sem invasão da lâmina própria
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a subserosa
T4	Tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes
T4a	Tumor invade a serosa
T4b	Tumor invade estruturas adjacentes
N	Linfonodos regionais
Nx	Linfonodos não podem ser avaliados
N0	Ausência de acometimento linfonodal
N1	Metástases em 1-2 linfonodos regionais
N2	Metástases em 3-6 linfonodos regionais
N3	Metástases em sete ou mais linfonodos regionais
N3a	Metástases em 7-15 linfonodos regionais
N3b	Metástases em 16 ou mais linfonodos regionais
M	Metástase à distância
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

Fonte: AJCC, 2018 – traduzida para o português

3.3 Classificação histológica

Lauren em 1965, classificou o adenocarcinoma gástrico em difuso e intestinal, posteriormente foi acrescentado a esta classificação o indeterminado, pois havia tumores que não se enquadravam em nenhuma dessas categorias (LAUREN, 1965).

O tipo intestinal tem maior incidência após os 50 anos de idade, com predomínio pelo o sexo masculino e regiões de alto risco de câncer gástrico, como a Ásia Oriental. Comumente está associado a hábitos de vida como tabagismo e infecção por *H. pylori*, portanto costuma estar associado a lesões precursoras como metaplasia/displasia intestinal. São tumores bem diferenciados que normalmente acometem o antro ou a cárdia. Esse padrão histológico habitualmente faz metástase hepática por via hematogênica (STRONG, 2015).

O tipo difuso costuma incidir em indivíduos mais jovens, com acometimento igual entre ambos os sexos, são tumores indiferenciados que predominantemente atingem o corpo gástrico, e são mais frequentes em áreas de baixo risco. Quando metastático, costuma comprometer o peritônio (STRONG, 2015).

A OMS (Organização Mundial da Saúde) classifica os adenocarcinomas gástricos em tubular, papilar, carcinoma pouco coeso (incluindo o subtipo células em anel de sinete e outros tipos de células), adenocarcinoma misto (células glandulares e células em anel de sinete), adenocarcinoma mucinoso (presença de mucina em mais de 50% do tumor), e demais tipos que são considerados tumores mais raros (BOSMAN *et al.*, 2010).

Os fatores hereditários correspondem a menos de 10% dos cânceres de estômago, o principal deles consiste no câncer gástrico difuso hereditário (HDGC), no qual há uma mutação no gene CDH1, o qual codifica a proteína E-caderina, responsável pela adesão celular. Com essa mutação, as células ficam pouco coesas, portanto, está associado ao tipo difuso da classificação de Lauren (LA VECCHIA *et al.*, 1992).

3.4 Tratamento neoadjuvante

Previamente ao estudo MAGIC, utilizava-se como base do tratamento do câncer de estômago a cirurgia gástrica seguida de tratamento adjuvante. Contudo, em 2006 a publicação deste estudo demonstrou uma redução do tamanho do tumor, bem como aumento da probabilidade de ressecção cirúrgica curativa e aumento da sobrevida livre de progressão de doença, em pacientes com neoplasia gástrica que realizaram quimioterapia pré-operatória com o esquema ECF (Epirubicina, Cisplatina e Fluorouracil) em comparação a aqueles que realizaram apenas cirurgia. Com base nesta pesquisa, passou-se a recomendar que pacientes em estágio T2 ou superior, ou com acometimento de linfonodos, realizassem terapia neoadjuvante (CUNNINGHAM *et al.*, 2006). Posteriormente, o estudo FLOT fase II e III, analisou a resposta terapêutica entre dois esquemas utilizados na terapia pré-operatória, o ECF e o FLOT (Fluorouracil, Leucovorina, Oxaliplatina e Docetaxel), e concluiu que pacientes tratados com FLOT alcançaram uma maior taxa de regressão patológica completa, quando comparado aos que foram tratados com ECF, além de obterem maior sobrevida. Desde então, o FLOT tornou-se um dos protocolos de terapia pré-operatória (AL-BATRAN *et al.*, 2016) (AL-BATRAN *et al.*, 2019).

3.5 Tratamento cirúrgico

Conforme o estadiamento, o adenocarcinoma pode ser dividido em precoce, quando é restrito a mucosa ou submucosa (T1a e T1b); e em localmente avançado quando acomete a submucosa ou planos histológicos mais profundos da parede gástrica (T2 a T4), ou possua linfonodos patológicos clinicamente (AJCC, 2018). O tratamento para o câncer precoce, consiste na ressecção endoscópica, e em alguns casos gastrectomia com linfadenectomia D1. Já o tratamento para a neoplasia localmente avançada, sem presença de metástase à distância, o tratamento é baseado em gastrectomia com linfadenectomia D2 (JGCA, 2022).

Segundo a Associação Japonesa de Câncer Gástrico, o procedimento cirúrgico padrão para tumores com linfonodos positivos clinicamente ou localmente

avançados (T2-T4) é a gastrectomia, que pode ser total ou subtotal/distal. A gastrectomia total consiste na ressecção de todo o estômago, incluindo cárdia e piloro, a qual é indicada quando o tumor está localizado no terço superior (cárdia e fundo). Já a gastrectomia subtotal, envolve a ressecção do corpo, antro e piloro, com preservação da cárdia, esta é realizada quando o tumor acomete o terço médio (corpo gástrico) ou o terço inferior (antro pilórico e piloro). Tratando-se de margens cirúrgicas, para tumores T2 ou profundos o ideal é obter uma margem proximal de ao menos 3 cm, e para aqueles tumores com padrão de crescimento mais infiltrativo, o recomendado é uma margem de 5 cm (JGCA, 2022).

A linfadenectomia D1, consiste na ressecção de linfonodos perigástricos, procedimento o qual é indicado para tumores T1b que não atendem aos critérios de ressecção endoscópica. Enquanto a linfadenectomia D2 é indicada para tumores localmente avançados (T2-T4) ou com linfonodos patológicos clinicamente, com intenção curativa, neste caso além dos linfonodos perigástricos são retirados os linfonodos da artéria hepática, tronco celíaco, artéria esplênica e hepatoduodenal (JGCA, 2022). Já a linfadenectomia D3, também chamada de D2+, corresponde a dissecação dos linfonodos já citados acima, acrescido da retirada de linfonodos para-órticos, sendo indicada para casos selecionados (BARCHI *et al.*, 2020).

3.6 Resposta patológica

Um dos principais fatores prognósticos de indivíduos tratados com quimioterapia neoadjuvante e posterior ressecção cirúrgica, é a regressão histológica do tumor, com base nos critérios de Becker *et al.* (2003), na qual a graduação da resposta patológica é baseada na porcentagem de tecido tumoral viável na peça cirúrgica. Há três graus para a análise, o grau 1 corresponde a resposta completa ou subtotal; o grau 2 a regressão tumoral parcial; e o grau 3 regressão tumoral mínima ou ausência de resposta.

4 JUSTIFICATIVA

Com base nos estudos aqui relatados, o objetivo deste trabalho é avaliar a resposta terapêutica dos pacientes diagnosticados com neoplasia maligna de estômago, tratados em um Hospital da Região Centro Sul do Paraná, que realizaram terapia neoadjuvante com FLOT e posterior gastrectomia no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2022, além de analisar se os dados dos pacientes tratados, correspondem aos do estudo FLOT4-AIO, visto que o estudo em questão foi realizado na Alemanha, e o perfil dos pacientes diferem para os da região Centro-Sul do Paraná.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Avaliar a resposta tumoral de pacientes com câncer gástrico, com base em dados de seus prontuários, que realizaram terapia neoadjuvante com FLOT e posterior gastrectomia no Hospital São Vicente de Paulo, no período compreendido entre janeiro de 2018 a dezembro de 2022.

5.2 Objetivo Específico

- Determinar a frequência das variáveis que distinguem a casuística do ponto de vista clínico, cirúrgico, histológico e anatomopatológico.
- Avaliar a resposta patológica dos pacientes após tratamento neoadjuvante com e gastrectomia.
- Avaliar as possíveis correlações entre as características dos pacientes com o grau de regressão tumoral pós neoadjuvância, bem como suas complicações cirúrgicas, recidiva e morte.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectivo.

6.2 Local de realização

O estudo foi realizado no Centro de Apoio em Patologia de Guarapuava (CAPG), localizado na Av. Manoel Ribas, 1082 – Sala 101, Bairro Santana, CEP:

85070-180, e no Hospital São Vicente de Paulo, localizado na Rua Marechal Floriano Peixoto, 1059, Centro, CEP: 85010-250 – Guarapuava/PR.

6.3 Metodologia aplicada

6.3.1 População

A população do presente estudo consiste em pacientes com câncer gástrico que foram submetidos a terapia neoadjuvante com FLOT, e posterior gastrectomia no Hospital São Vicente de Paulo, cuja amostra anatopatológica tenha sido encaminhada ao CAPG. A partir dos critérios de inclusão e exclusão constados na figura 1, foram analisados 20 pacientes.

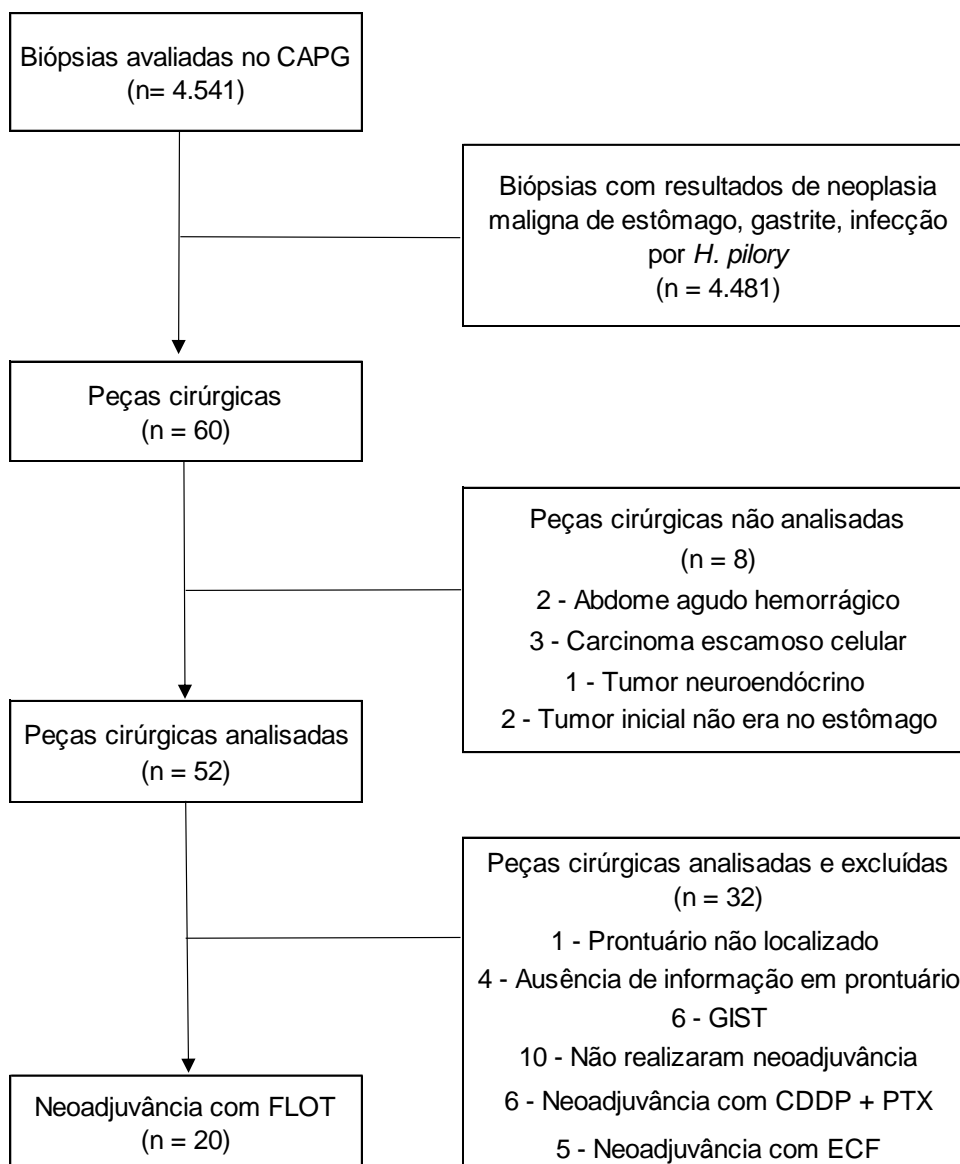
Os critérios de inclusão consistem em:

- Pacientes com diagnóstico histológico de neoplasia maligna de estômago (CID 10 C16), tratados no hospital São Vicente de Paulo, entre janeiro de 2018 a dezembro de 2022.
- Os pacientes devem possuir estadiamento clínico T2 ou superior.
- Os pacientes devem ter realizado tratamento neoadjuvante com FLOT, e subsequente gastrectomia total ou parcial, no Hospital São Vicente de Paulo.
- A peça cirúrgica deve ter sido encaminhada ao CAPG para análise.

Os critérios de exclusão são:

- Pacientes com doença metastática à distância ou com doença inoperável.
- Pacientes que não tenham realizado cirurgia após a terapia neoadjuvante.
- Pacientes que passaram por cirurgia de emergência.
- Pacientes que não possuam dados em prontuários.
- Pacientes com perda de seguimento.

Figura 1 – Critérios de inclusão e exclusão do estudo



Fonte: Autoria própria

6.3.2 Variáveis

Após a aprovação pelo CEP, a coleta de dados foi iniciada no CAPG e posteriormente no Hospital São Vicente de Paulo. Os dados foram coletados e

armazenados em uma planilha no software Microsoft Excel com as seguintes variáveis: código, idade, sexo, profissão, comorbidades, fatores de risco, data do diagnóstico, estadiamento clínico, localização do tumor, tipo histológico, grau histológico de diferenciação, classificação segundo Laurel, escala performance status (ECOG), data do início da quimioterapia neoadjuvante, quantos ciclos de FLOT foi submetido, toxicidade, qual procedimento cirúrgico foi realizado e a data em que ocorreu, se houve complicações cirúrgicas, grau de ressecção cirúrgica, margens cirúrgicas, estadiamento patológico pós neoadjuvância, grau de regressão tumoral (células tumorais viáveis), dimensões tumorais macroscópicas, extensão microscópica, linfonodos acometidos, se houve invasão a demais estruturas, se foi submetido a terapia adjuvante, se houve recidiva e em caso de óbito, a data do mesmo.

6.3.3 Avaliação da regressão histológica

Para avaliar a regressão histológica, foi utilizado dos critérios de Becker *et al* (2003), no qual a graduação da regressão tumoral a quimioterapia neoadjuvante é baseado na porcentagem de tecido tumoral vital na peça cirúrgica. Há três graus para a análise, conforme demonstrado no quadro 2.

Quadro 2 - Grau de Regressão Histológica de Becker, 2003

Grau	Descrição
Grau 1	Resposta Completa ou Subtotal
a. Grau 1a	0% de células tumorais viáveis
b. Grau 1b	< 10% de células tumorais viáveis
Grau 2	Regressão tumoral Parcial 10-50% de células tumorais viáveis
Grau 3	Regressão tumoral mínima ou sem resposta > 50 % de células tumorais viáveis

Fonte: BECKER *et al.* (2003) – traduzida para o português

6.3.4 Análise dos dados

A coleta de dados de prontuários consistiu nas variáveis conforme explanado no tópico anterior, e estes dados foram tabulados em uma planilha do Excel e analisados pelo programa IBM® SPSS® Statistics.

As variáveis quantitativas foram analisadas através da média, mediana e desvio padrão. Já as variáveis qualitativas ou categóricas, foram descritas através de frequências absolutas e relativas. Para comparações entre variáveis qualitativas e quantitativas foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

6.3.5 Questões éticas

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Campo Real (CAAE: 65636222.7.0000.8947), e autorizado pelo Hospital São Vicente de Paulo e CAPG (Centro de Apoio em Patologia de Guarapuava), conforme anexos.

6.4 Desfecho primário

Analisar a porcentagem de pacientes com neoplasia maligna de estômago que obtiveram resposta patológica completa após neoadjuvância e ressecção cirúrgica.

6.5 Desfecho secundário

O desfecho secundário será analisar a toxicidade da quimioterapia nestes pacientes, complicações pós operatória, recidiva e morte. Além de avaliar variáveis que possam vir a influenciar nesses desfechos.

7 RESULTADOS

7.1 Características epidemiológicas dos pacientes

Foram avaliados 20 pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante com o esquema FLOT e posterior ressecção cirúrgica em um Hospital da Região Centro Sul do Paraná, entre o período de 2018 à 2022.

Dentre os 20 pacientes analisados neste trabalho, 9 eram do sexo masculino (45%) e 11 do sexo feminino (55%). A idade mínima foi de 39 anos e a máxima de 75 anos, com mediana de idade de 53 anos. A faixa etária de maior incidência foi entre os 50 e 59 anos, correspondendo a 40% da amostra, ou seja, 8 pacientes, conforme demonstrado na Tabela 1. A mediana de idade nas mulheres foi de 50 anos, e nos homens de 61 anos. Todos os pacientes com idade entre 30 a 49 anos, tratavam-se de mulheres.

Conforme os dados dos prontuários, 13 (65%) pacientes possuíam alguma comorbidade, dos quais 7 consistiam em hipertensão arterial sistêmica (54%); 2 possuíam cirrose (15%); 1 apresentava sequelas de AVC (8%); 1 tinha histórico de tromboembolismo pulmonar (8%); 1 DPOC (8%); e 1 histórico de câncer de próstata com radiação local (8%). A porcentagem neste caso é maior do que 100%, devido a ocorrência de comorbidades associadas.

Ao tratarmos dos principais fatores de risco, 11 pacientes (55%) eram tabagistas ou ex-tabagistas; 3 (15%) se descreveram como etilista ou ex-etilista; 2 pacientes (10%) possuíam familiar de primeiro grau com câncer gástrico; e apenas 1 indivíduo (5%) apresentava histórico de cirurgia gástrica prévia, devido a úlcera gástrica perfurada.

Todos os pacientes foram diagnosticados após biópsia de EDA (endoscopia digestiva alta). O estadiamento clínico foi realizado pelo sistema TNM, com base nos critérios AJCC 8ª edição, através da TC de tórax e abdome. Apenas 1 paciente (5%) foi submetido a videolaparoscopia diagnóstica com lavado peritoneal. Os pacientes aqui estudados possuíam estadiamento localmente avançado.

Tabela 1 – Perfil Epidemiológico

Variável	n	%
Idade		
30 - 39	1	5%
40 - 49	4	20%
50 - 59	8	40%
60 - 69	5	25%
≥ 70 anos	2	10%
Sexo		
Masculino	9	45%
Feminino	11	55%
Comorbidade		
Sim	13	65%
Não	7	35%
ECOG		
PS0	1	5%
PS1	18	90%
PS2	1	5%
Infecção por <i>H. pylori</i>		
Sim	4	20%
Não	16	80%
Tabagista ou ex-tabagista		
Sim	11	55%
Não	9	45%
Etilista ou ex-etilista		
Sim	3	15%
Não	17	85%
Familiar de 1º grau com câncer gástrico		
Sim	2	10%
Não	18	90%
Cirurgia gástrica prévia		
Sim	1	5%
Não	19	95%
Toxicidade neoadjuvante		
Sim	2	10%
Não	18	90%
Submetido a terapia adjuvante		
Sim	8	40%
Não	12	60%
Recidiva		
Sim	6	30%
Não	14	70%
Óbito		
Sim	6	30%
Não	14	70%

ECOG: Escala de performance status

7.2 Ciclos de quimioterapia pré-operatória

Dos 20 pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante, 2 deles (10%) manifestaram toxicidade, um apresentou neutropenia febril, mas deu continuidade ao tratamento com dose reduzida; e o outro realizou 2 ciclos de FLOT, e devido a toxicidade foi alterado o esquema para CDDP (cisplatina) + Capecitabina. Entretanto, mesmo com o tratamento incompleto, foi incluído no estudo. Portanto, 19 pacientes (95%) realizaram o ciclo completo de 4 sessões de FLOT neoadjuvante.

7.3 Cirurgia

O tempo decorrido do último ciclo de quimioterapia até a cirurgia apresentou uma mediana de 85 dias, que corresponde a aproximadamente 12 semanas. Quanto ao procedimento cirúrgico, 8 pacientes (40%) realizaram gastrectomia total e 12 gastrectomia parcial (60%); dentre estes, 18 (90%) foram submetidos a linfadenectomia D2; 1 (5%) a linfadenectomia D1 e 1 (5%) a linfadenectomia D3. Conforme tabela 2.

Dos 20 pacientes, 11 (55%) foram submetidos a alguma cirurgia concomitantemente a gastrectomia, seja ela total ou parcial. Entre essas cirurgias, 7 (64%) consistiram em colecistectomia; 2 (18%) jejunostomia; 2 (18%) enterectomia; 1 (9%) hepatectomia segmentar; 1 (9%) esplenectomia e 1 (9%) pancreatectomia de processo uncinado. Neste caso a porcentagem é maior do que 100%, visto que, houve pacientes submetidos simultaneamente a mais de uma cirurgia associada.

Tabela 2 – Análise dos Procedimentos Cirúrgicos

Variável	n	%
Gastrectomia		
Gastrectomia Total	8	40%
Gastrectomia Parcial	12	60%
Linfadenectomia		
D1	1	5%
D2	18	90%
D3	1	5%
Cirurgia associada		
Sim	11	55%
Não	9	45%
Complicação pós-cirúrgica		
Sim	5	25%
Não	15	75%

No que diz respeito a morbidade pós-operatória, 5 pacientes (25%) apresentaram complicações após a cirurgia, e entre esses alguns apresentaram mais de uma complicação associada. 3 deles (60%) possuíram pneumonia; 2 (40%) derrame pleural; 1 (20%) abdome agudo hemorrágico; 1 (20%) fístula colo-cutânea; 1 (20%) fístula coto duodenal; e 1 (20%) abscesso subfrênico e pleural.

Entre os 25% dos pacientes que desenvolveram complicações pós-cirúrgicas, 3 (60%) foram submetidos a gastrectomia parcial e 2 (40%) a gastrectomia total. 4 (80%) indivíduos tiveram dissecação linfonodal D2 e 1 (20%) linfadenectomia à D1. 3 pacientes (60%) foram submetidos a cirurgia associada a gastrectomia, incluindo 2 colecistectomias, e 1 hepatectomia segmentar e colectomia, concomitantemente. Conforme descrito na tabela 3.

Tabela 3 – Complicações Pós-cirúrgicas

Variável	n	%
Cirurgia		
Gastrectomia Total	2	40%
Gastrectomia Parcial	3	60%
Linfadenectomia		
D1	1	20%
D2	4	80%
Cirurgia Associada		
Sim	3	60%
Não	2	40%

7.4 Análise anatomopatológica

A avaliação da classificação de Lauren, OMS e grau histológico, foi embasada no anatomopatológico da peça cirúrgica. No caso dos pacientes que obtiveram resposta patológica completa, a avaliação dessas variáveis foi realizada através da análise histológica da endoscopia digestiva alta.

Quanto a localização da neoplasia, o epicentro do tumor de 5 indivíduos (25%) estava situado na cárdia (JEG – Siewert II); em 9 pacientes o acometimento era no antro/piloro (45%); e em 6 no corpo gástrico (30%). Conforme tabela 4.

Segundo a classificação de Lauren, 8 pacientes (40%) apresentavam o padrão difuso; 6 (30%) o padrão intestinal; 1 (5%) misto; 4 (20%) indeterminado e 1 (5%) o dado estava ausente. Dentre os 8 pacientes com padrão difuso, 5 deles (62,5%) tratavam-se de mulheres, e 4 delas possuíam célula em anel de sinete. Já entre os 6 pacientes com padrão intestinal, 3 eram homens e 3 mulheres.

Na avaliação do grau histológico de diferenciação, 5 pacientes (25%) possuíam tumor bem diferenciado; 5 (25%) moderadamente diferenciado e 10 (50%) pouco diferenciado.

De acordo com a classificação da OMS, 3 pacientes (15%) possuíam o tipo tubular bem diferenciado; 3 (15%) tubular moderadamente diferenciado; 2 (10%) tubular pouco diferenciado; 6 (30%) células em anel de sinete, pouco coeso; 2 (10%) pouco coeso, outros tipos de célula; 2 (10%) mucinoso; 1 (5%) misto e 1 (5%) não constava essa informação.

Dos pacientes estudados, 6 deles (30%) possuíam célula em anel de sinete, 12 não possuíam (60%) pelo fato que se tratavam de adenocarcinoma tubular, mucinoso e pouco coeso outros tipos de células; e 2 (10%) esse dado era ausente. Dentre esses 6 pacientes que apresentavam célula em anel de sinete, 4 (67%) eram mulheres; 5 (83%) tiveram metástase regional; todos (100%) apresentavam invasão angiolinfática; 3 (50%) recidivaram e 3 (50%) vieram à óbito. Destes 3 pacientes que tiveram recorrência, todos consistiam em mulheres e 2 vieram a óbito. Um dos pacientes com esse padrão histológico não consta em prontuário se houve recidiva, apenas relata o óbito sem informar a causa.

Tabela 4 – Avaliação Anatomopatológica: Localização e Classificação do Tumor

Variável	n	%
Localização do tumor		
JEG (Siewert II - Cárdia)	5	25%
Antro/Piloro	9	45%
Corpo	6	30%
Grau histológico de diferenciação		
G1 – bem diferenciado	5	25%
G2 – moderadamente diferenciado	5	25%
G3 – pouco diferenciado	10	50%
Classificação de Lauren		
Difuso	8	40%
Intestinal	6	30%
Misto	1	5%
Indeterminado	4	20%
Dado ausente	1	5%
Classificação OMS		
Tubular bem diferenciado	3	15%
Tubular moderadamente diferenciado	3	15%
Tubular pouco diferenciado	2	10%
Célula em anel de sinete pouco coeso	6	30%
Pouco coeso, outros tipos de células	2	10%
Mucinoso	2	10%
Misturado	1	5%
Ausência de dado	1	5%
Célula em "anel de sinete"		
Sim	6	30%
Não	12	60%
Dado ausente	2	10%

JEG – junção gastroesofágica

Tratando-se de invasão tumoral, em 10 pacientes (50%) foi observado invasão angiolinfática, e 2 (10%) possuíam invasão perineural. Dentro destes, 1 possuía concomitantemente invasão angiolinfática e perineural. Conforme tabela 5.

Quanto a margem cirúrgica, apenas 1 paciente (5%) possuía margem comprometida, os 95% restantes a margem era livre. Este paciente com margem comprometida foi submetido a terapia adjuvante, totalizando os 8 ciclos de FLOT.

Dos 20 pacientes, 9 (45%) apresentaram acometimento linfonodal, 5 destes (56%) possuíam extensão extracapsular. Conforme demonstrado na tabela 5. Tratando-se dos linfonodos avaliados, a mediana foi de 14,5, com o mínimo de 7, e máximo de 34 linfonodos analisados. Quanto a metástase regional, a mediana foi de zero, com o mínimo de zero, e o máximo de 22 linfonodos regionais acometidos.

Tabela 5 – Análise Anatomopatológica: Invasão e Estadiamento Patológico

Variável	n	%
Invasão Angiolinfática		
Sim	10	50%
Não	10	50%
Invasão Perineural		
Sim	2	10%
Não	18	90%
Margem Comprometida		
Sim	1	5%
Não	19	95%
Acometimento Linfonodal		
Sim	9	45%
Não	11	55%
Estadiamento Patológico Tumoral		
ypT0	3	15%
ypT1	1	5%
ypT2	3	15%
ypT3	10	50%
ypT4	3	15%
Estadiamento Patológico Linfonodal		
ypN0	11	55%
ypN1	2	10%
ypN2	5	25%
ypN3a	1	5%
ypN3b	1	5%

Conforme os critérios de Becker *et al.* (2003), 3 pacientes (15%) obtiveram resposta patológica completa; 5 (25%) apresentaram resposta parcial; 5 (25%) pouca ou nenhuma resposta aos efeitos neoadjuvantes; e 7 (35%) pacientes não possuíam esse dado avaliado no anatomopatológico, de acordo com a tabela 6. Os pacientes foram divididos em dois grupos, para eventual comparação conforme demonstrado na tabela 7. No grupo do bom respondedor foram inclusos os pacientes que obtiveram resposta patológica completa, e no mau respondedor aqueles que possuíam resposta parcial ou nenhuma resposta, além daqueles que não foram analisados pelo grau histológico de Becker, pois apesar de não terem sido avaliados, o estadiamento patológico deles não foi de T0, ou seja, ausência de tumor, que configuraria a resposta completa, e por isso foram inclusos como mau respondedores.

Tabela 6 – Descrição da Resposta Patológica

Variável	n	%
Grau de resposta patológica de Becker		
Escore 1 – completa	3	15%
Escore 2 – moderada	5	25%
Escore 3 – pouca ou nenhuma	5	25%
Não informado	7	35%
Resposta patológica agrupada		
Bom respondedor	3	15%
Mau respondedor	17	85%

Tabela 7 – Comparação entre bom e mau respondedor ao tratamento neoadjuvante com o esquema FLOT

Variável	Bom respondedor n = 3 (%)	Mau respondedor n = 17 (%)	p
Idade			
< 50 anos	0	5 (29%)	0,133
50 - 59 anos	1 (33%)	7 (41%)	
60 - 69 anos	1 (33%)	4 (24%)	
≥ 70 anos	1 (33%)	1 (1%)	
Sexo			
Masculino	2 (67%)	7 (41%)	0,425
Feminino	1 (33%)	10 (59%)	
Comorbidade			
Sim	2 (67%)	11 (65%)	0,949

Não	1 (33%)	6 (35%)	
Tabagista			
Sim	2 (67%)	9 (53%)	0,668
Não	1 (33%)	8 (47%)	
Câncer gástrico familiar			
Sim	1 (33%)	1 (6%)	0,154
Não	2 (67%)	16 (94%)	
Localização			
Corpo	1 (33%)	5 (29%)	0,733
JEG (Cárdia)	1 (33%)	4 (24%)	
Antro	1 (33%)	8 (47%)	
Classificação de Lauren			
Intestinal	2 (67%)	4 (24%)	0,54
Difuso	0	8 (47%)	
Indeterminado	0	4 (24%)	
Misto	0	1 (6%)	
Dado ausente	1 (33%)	0	
Célula em anel de sinete			
Sim	0	6 (35%)	0,114
Não	2 (67%)	10 (59%)	
Dado ausente	1 (33%)	1 (6%)	
Grau histológico			
G1	1 (33%)	4 (24%)	0,15
G2	2 (67%)	3 (18%)	
G3	0	10 (59%)	
Tipo de cirurgia			
Gastrectomia total	1 (33%)	7 (41%)	0,803
Gastrectomia parcial	2 (67%)	10 (59%)	
Linfadenectomia			
D1	1 (33%)	0	0,173
D2	2 (67%)	16 (94%)	
D3	0	1 (6%)	
Recidiva			
Sim	1 (33%)	5 (29%)	0,894
Não	2 (67%)	12 (71%)	
Óbito			
Sim	1 (33%)	5 (29%)	0,894
Não	2 (67%)	12 (71%)	

JEG: Junção esofagogástrica

7.6 Tratamento adjuvante

Dos 20 pacientes, apenas 8 (40%) foram submetidos a tratamento adjuvante, dentre esses, 4 pacientes (50%) realizam o esquema completo de FLOT, ou seja, 8 ciclos. Entre os demais pacientes submetidos a terapia adjuvante, 2 (25%) não conseguiram concluir os 4 ciclos de FLOT, devido a toxicidade, 1 realizou 3 ciclos e o outro apenas 2 ciclos de FLOT; 1 realizou o esquema com XELOX (13%); e 1 foi submetido a radioterapia (13%).

7.7 Recidiva

Entre os 20 pacientes, 6 deles (30%) apresentaram recidiva, dentro dos quais, 3 eram homens (50%) e 3 mulheres (50%). Quanto a classificação de Lauren, 3 (50%) possuíam o padrão difuso com células em anel de sinete; 2 (33%) indeterminado, pois um tratava-se de tubular pouco diferenciado, e o outro mucinoso moderadamente diferenciado; e 1 (17%) não possuía informação quanto a classificação histológica, pois foi um dos pacientes que apresentou resposta patológica completa, conforme tabela 8.

Ao analisarmos o local da recidiva, 3 pacientes (50%) apresentaram recidiva hepática; 2 (33%) peritoneal; 1 (17%) recidivou no sistema nervoso central, e 1 (17%) teve recorrência local. Neste caso a porcentagem foi maior do que 100%, visto que, um paciente em específico desenvolveu recidiva local e peritoneal concomitantemente.

Quanto a classificação de Becker *et al.* (2003), para o grau de regressão histológica do tumor, 3 destes (50%) apresentaram o grau 3 – pouca ou nenhuma resposta; 1 (17%) possuiu resposta parcial a terapia neoadjuvante; 1 (17%) obteve resposta patológica completa; e 1 (17%) não foi avaliado quanto a essa classificação.

Analisando o estadiamento patológico tumoral, 84% dos pacientes recidivados apresentavam estágio T2 ou superior. Quanto ao acometimento linfonodal, 3 pacientes (50%) não possuíam metástase em linfonodo regional, um

destes apresentava área de fibrose cicatricial. Os outros 3 possuíam acometimento, todos com extensão extracapsular.

Entre os pacientes que apresentaram recorrência, 2 deles foram submetidos a terapia adjuvante, 1 ao esquema FLOT, concluindo os 8 ciclos previstos, apesar de ter a dose reduzida, devido a toxicidade; e o outro foi submetido a radioterapia.

Tabela 8 – Comparação entre os grupos de indivíduos com diagnóstico e ausência de recidiva

Variável	Recidiva (n=6)	Não recidiva (n=14)	p
Idade			
< 50 anos	1 (17%)	4 (29%)	0,729
50 - 59 anos	3 (50%)	5 (36%)	
60 - 69 anos	1 (17%)	4 (29%)	
≥ 70 anos	1 (17%)	1 (7%)	
Sexo			
Masculino	3 (50%)	6 (43%)	0,774
Feminino	3 (50%)	8 (57%)	
Comorbidades			
Sim	5 (83%)	8 (57%)	0,273
Não	1 (17%)	6 (43%)	
Tabagista			
Sim	2 (33%)	9 (64%)	0,214
Não	4 (67%)	5 (36%)	
Localização			
Corpo	2 (33%)	4 (29%)	0,595
JEG - Siewert II (Cárdia)	2 (33%)	3 (21%)	
Antro/ Píloro	2 (33%)	7 (50%)	
Classificação de Lauren			
Difuso	3 (50%)	5 (36%)	0,761
Intestinal	0	6 (43%)	
Indeterminado	2 (33%)	2 (14%)	
Misto	0	1 (7%)	
Dado ausente	1 (17%)	0	
Célula em Anel de Sinete			
Sim	3 (50%)	3 (21%)	0,448
Não	2 (33%)	10 (71%)	
Dado ausente	1 (17%)	1 (7%)	
Grau Histológico			
G1	1 (17%)	4 (29%)	0,37
G2	1 (17%)	4 (29%)	
G3	4 (67%)	6 (43%)	

Classificação OMS			
Tubular, bem diferenciado	0	3 (21%)	
Tubular, moderadamente diferenciado	0	3 (21%)	
Tubular, pouco diferenciado	1 (17%)	1 (7%)	
Célula em anel de sinete, pouco coeso	3 (50%)	3 (21%)	0,166
Pouco coeso, outros tipos de células	0	2 (14%)	
Mucinoso	1 (17%)	1 (7%)	
Misto	0	1 (7%)	
Dado ausente	1 (17%)	0	
Linfadenectomia			
DI	0	1 (7%)	
DII	6 (100%)	12 (86%)	1
DIII	0	1 (7%)	
Grau de Regressão Tumoral			
Escore 1 - Completa	1 (17%)	2 (14%)	
Escore 2 - Parcial	1 (17%)	4 (29%)	0,668
Escore 3 - Pouco, nenhuma	3 (50%)	2 (14%)	
Não informado	1 (17%)	6 (43%)	
Invasão Angiolinfática			
Sim	4 (67%)	6 (43%)	0,342
Não	2 (33%)	8 (57%)	
Invasão Perineural			
Sim	0	2 (14%)	0,342
Não	6 (100%)	12 (86%)	
Estadiamento Patológico Tumoral			
ypT0	1 (17%)	2 (14%)	
ypT1	0	1 (7%)	
ypT2	1 (17%)	2 (14%)	0,894
ypT3	3 (50%)	7 (50%)	
ypT4	1 (17%)	2 (14%)	
Estadiamento Patológico Linfonodal			
ypN0	3 (50%)	8 (57%)	
ypN1	0	2 (14%)	0,553
ypN2	2 (33%)	3 (21%)	
ypN3	1 (17%)	1 (7%)	
Adjuvancia			
Sim	2 (33%)	6 (43%)	0,698
Não	4 (37%)	8 (57%)	

8 DISCUSSÃO

O desfecho primário deste trabalho foi avaliar a resposta patológica de pacientes que foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante com FLOT e posterior ressecção cirúrgica, em um hospital da região Centro Sul do Paraná. Bem como, comparar os nossos dados com o estudo FLOT4-AIO, o qual demonstrou maior taxa de regressão patológica dos pacientes que foram submetidos a esse esquema quimioterápico. Já o desfecho secundário consistiu em analisar as variáveis epidemiológicas, complicações cirúrgicas, recidiva e morte desses pacientes, bem como outras características que possam vir a influenciar nesses desfechos. Como o estudo envolveu inicialmente a identificação de peças cirúrgicas, não foi possível avaliar a porcentagem de pacientes que foram submetidos ao esquema neoadjuvante e não realizaram posteriormente a cirurgia, seja por acometimento metastático, óbito ou perda de seguimento.

No nosso estudo, houve predomínio de gênero feminino, correspondendo a 55% da amostra, dado o qual diverge da literatura, que coloca como incidência duas vezes maior em homens (LORDICK *et al.*, 2022). Portanto, os dados do nosso estudo podem divergir dos demais, pelo fato da nossa amostra apresentar heterogeneidade e tamanho distintos.

Nesta pesquisa, o adenocarcinoma mais incidente segundo a classificação de Lauren, foi o tipo difuso, responsável por 40% dos casos. Esse predomínio pode estar relacionado ao local do estudo, que consiste em uma área de baixo risco de câncer gástrico. Enquanto áreas de alto risco como na Ásia Oriental, costumam ter preeminência pelo padrão intestinal. Entre os pacientes com padrão difuso, 62,5% deles tratavam-se de mulheres, dado o qual diverge do demonstrado na classificação de Lauren, que coloca o tipo difuso com prevalência igual entre ambos os sexos (LAUREN, 1965).

Conforme o Guideline da Associação Brasileira de Câncer Gástrico, a laparoscopia diagnóstica deve ser preconizada para estadiamento correto do câncer gástrico, principalmente nos casos em que há dúvida na TC quanto ao acometimento peritoneal, ou metástase radiologicamente oculta (BARCHI *et al.*, 2020). Entretanto, no nosso estudo apenas um paciente foi submetido a

videolaparoscopia diagnóstica e lavado peritoneal. Os demais foram estadiados apenas com TC de tórax e abdome superior. Quanto ao estadiamento, o nosso estudo apresentou uma limitação na comparação entre o estadiamento clínico com o estadiamento patológico, para avaliação da regressão da doença através da quimioterapia neoadjuvante, pois não foi possível obter o estágio clínico específico conforme o TNM de cada paciente, devido à falta desta informação em prontuários, constando apenas como localmente avançado.

Ao analisarmos a presença de células de anel de sinete, 30% da nossa amostra apresentava esse padrão, porcentagem semelhante a encontrada na fase III do estudo FLOT, que foi de 28% (AL-BATRAN *et al.*, 2019). Entre os pacientes com células de anel de sinete, 67% eram mulheres, dado o qual diverge do demonstrado por Piessen *et al.* (2009), que colocou como maior prevalência desse tipo histológico no sexo masculino. Entretanto, essa divergência pode ter ocorrido pelo fato da nossa amostra ter predomínio pelo sexo feminino.

A presença de células em anel de sinete é um preditor independente de pior prognóstico, devido a um estágio mais avançado no momento do diagnóstico, maior afinidade pelo tecido linfático e maiores taxas de carcinomatose peritoneal (PIESSEN *et al.*, 2009). Essa análise converge com o nosso estudo, visto que, 50% dos pacientes que recidivaram possuíam o padrão histológico de célula em anel de sinete.

A cirurgia no FLO4-AIO, foi agendada para 3 semanas após o último ciclo de quimioterapia (AL-BATRAN *et al.*, 2016). Enquanto no nosso estudo o tempo médio entre o último ciclo de quimioterapia até a realização da cirurgia foi de cerca de 85 dias, totalizando aproximadamente 12 semanas. Entretanto, é uma comparação entre realidades distintas, o estudo em questão foi realizado na Alemanha, coordenado pelo Instituto de Pesquisa Clínica do Câncer, enquanto o nosso estudo consistiu em pacientes atendidos pelo SUS (Sistema Único de Saúde), sem financiamento externo.

Apesar de ocorrer divergência entre os estudos quanto a dissecação ideal dos linfonodos, diretrizes como a Associação Japonesa de Câncer Gástrico, recomendam a dissecação linfonodal a nível de D2, que consiste na retirada dos linfonodos perigástricos (D1), acrescidos dos linfonodos da artéria hepática, tronco

celíaco, hilo esplênico e hapatoduodenal. Afinal, uma disseccção mais estendida, possibilitaria avaliar um número maior de linfonodos (JGCA, 2022). Entretanto, a linfadenectomia D2 está associada a taxas maiores morbidade e mortalidade pós-operatória (SONGUN *et al.*, 2010). Apesar disto, um estudo randomizado não demonstrou diferença na sobrevida global em 5 anos, entre as ressecções D1 e D2, mas sugerem que a linfadenectomia D2 seja a melhor escolha para pacientes com doença avançada e metástase linfonodal (DEGIULI *et al.*, 2013). Portanto, recomenda-se que a linfadenectomia D2 seja realizada em pacientes com câncer gástrico localmente avançado e com intenção curativa, desde que não aumente a mortalidade operatória do paciente. Em nosso estudo 5% da amostra foi submetido à linfadenectomia D1, 90% à disseccção linfonodal D2 e 5% a linfadenectomia D3. O paciente submetido à linfadenectomia D1, demonstrou resposta patológica completa.

A AJCC recomenda a análise patológica de pelo menos 16 linfonodos regionais, para um estadiamento correto (AJCC, 2018). Fator este que influencia inúmeras diretrizes a recomendarem a linfadenectomia D2, já que uma disseccção mais ampla, possibilitaria a análise de um maior número de linfonodos. Contudo, apenas 7 pacientes (35%) da nossa amostra tiveram 16 ou mais linfonodos avaliados no anatomopatológico da peça cirúrgica, apesar de que a maioria tenha sido submetida a linfadenectomia D2, procedimento no qual dificilmente terá menos de 25 linfonodos removidos (BARCHI *et al.*, 2020). A mediana dos linfonodos analisados foi de 14,5; com o mínimo de 7, e o máximo de 34 linfonodos. Condição essa, que pode ter implicado a um estadiamento linfonodal patológico incompleto ou refletir dificuldades técnicas na manipulação laboratorial das amostras analisadas.

A análise da resposta patológica foi realizada pelos critérios de Becker *et al.*, (2003), entretanto, essa análise foi limitada devido à ausência dessa informação em 7 (35%) peças cirúrgicas. Mas apesar da ocorrência desse fato, 3 pacientes (15%) obtiveram resposta patológica completa, porcentagem semelhante a encontrada no estudo FLOT4-AIO, que foi de 16%. Portanto, podemos concluir que, apesar do perfil das amostras serem diferentes, o grau de regressão tumoral completo foi similar. No nosso estudo, entre os 3 pacientes que apresentaram resposta patológica completa, 2 deles possuíam a classificação intestinal de Lauren, dado o qual corresponde ao encontrado na fase II do estudo FLOT, no qual a taxa de resposta patológica

completa ocorreu com maior frequência em pacientes que apresentavam o padrão intestinal (AL-BATRAN *et al.*, 2016).

A tabela 7 demonstra a comparação entre bons e maus respondedores ao tratamento neoadjuvante, conforme a classificação de Becker *et al.*, (2003). Dentre os 3 pacientes que obtiveram resposta patológica completa, 2 (67%) possuíam o padrão intestinal de Lauren e em nenhum evidenciou-se célula em anel de sinete. Mas ao verificarmos se houve diferença na resposta ao tratamento quanto ao sexo, idade, fatores de risco, classificação de Lauren ou presença de célula em anel de sinete, não obtivemos relevância estatística nestes resultados, possivelmente devido ao baixo número de indivíduos em nossa amostra.

No estudo FLOT4-AIO 60 pacientes dos 128 realizaram 8 ciclos de FLOT, o que corresponde a 47% (AL-BATRAN *et al.*, 2016). Enquanto no nosso estudo, apenas 4 dos 20 pacientes concluíram os 8 ciclos, totalizando 20%. Essa porcentagem foi menor, pois apenas 40% dos pacientes foram submetidos a terapia adjuvante, e entre esses, 2 não conseguiram terminar o tratamento completo do FLOT devido a toxicidade, e os outros 2 foram submetidos a outros esquemas que não o FLOT. Dentre os pacientes que concluíram os 8 ciclos, 1 acabou tendo recidiva local e peritoneal.

O estudo Dutch trial, demonstrou que a linfadenectomia D2 está associada a uma menor recidiva local e regional quando comparado a linfadenectomia D1. As desvantagens de D2 são maior mortalidade operatória, taxa de complicação e reoperação (SONGUN *et al.*, 2010). Em nosso estudo, 25% dos pacientes apresentaram complicação pós-cirúrgica, conforme tabela 3, 80% destes haviam sido submetidos a linfadenectomia D2, o que coincide com os resultados do estudo em questão. Ao analisarmos a taxa de recidiva local e regional, 100% dos recidivados foram abordados com dissecação linfonodal D2, divergindo do demonstrado no estudo citado acima. Entretanto, a comparação entre o nosso estudo, com o Dutch trial, não é fidedigna, visto que a nossa amostra é composta por único paciente que teve dissecação linfonodal D1.

Apesar da ressecção curativa (R0), a recidiva do câncer gástrico costuma ocorrer em cerca de 60% dos pacientes. A qual pode ser locorregional, peritoneal e hematogênica, a qual consiste no comprometimento do fígado, pulmão, e demais

órgãos distantes (LI *et al.*, 2012). No nosso estudo, 30% dos pacientes apresentaram recidiva no período analisado.

A recorrência geralmente acontece nos primeiros 2 anos (LELISHO *et al.*, 2021). Período este que converge com o nosso estudo, visto que o tempo sem doença possuiu uma mediana de 247,5 dias, ou seja, menos de um ano, com o mínimo de 96, e máximo de 835 dias. O período máximo, foi observado no paciente que obteve resposta patológica completa, e posterior recidiva.

Ao analisarmos as variáveis que pudessem influenciar quanto a recidiva, não obtivemos significância estatística. Contudo, verificamos que 50% dos recidivados possuíam o padrão difuso de Lauren, com presença de célula em anel de sinete, e nenhum apresentava padrão intestinal, conforme demonstrado na tabela 8.

A recorrência peritoneal é o padrão mais comum de recidiva de neoplasia de estômago, os principais fatores de risco são o estágio do tumor e metástase linfonodal (LI *et al.*, 2012). Entretanto, no nosso estudo o principal tipo de recorrência foi por via hematogênica, com comprometimento hepático, correspondendo a 50% dos casos.

Dos 20 pacientes, 6 deles (30%) vieram a óbito, 5 devido a recidiva e um não consta em prontuário possível recidiva, nem a causa da morte. Dentre os que apresentaram recidiva, o período entre a descoberta da recidiva até o óbito teve uma mediana de 80 dias, com tempo mínimo de 25, e máximo de 691 dias. O tempo máximo da recidiva, bem como o período entre a descoberta da recidiva até o óbito, foi observado no paciente que apresentou resposta patológica completa e posterior recidiva, fato o qual pode estar relacionado a maior tempo de sobrevida e prognóstico nesses pacientes.

9 CONCLUSÃO

A taxa de resposta patológica completa do estudo foi semelhante a porcentagem do estudo FLOT4-AIO, apesar da diferença epidemiológica. O grau de regressão tumoral não apresentou correlação estatística significativa com idade, gênero, classificação tumoral, fatores de risco, bem como variáveis cirúrgicas e patológicas.

Por analisarmos um único hospital, e pacientes que foram submetidos a um esquema específico de quimioterapia neoadjuvante, com posterior ressecção cirúrgica, acabamos por refinar muito a nossa amostra, obtendo uma amostra pequena e ficando diante de um viés de escolha, ou seja, nossos dados aqui não representam estatisticamente a população de fato.

Este estudo por ser baseado na análise de prontuário, acabou apresentando inúmeras limitações, principalmente pela ausência de certas informações que gostaríamos de termos analisados e por falta de padronização nas informações observadas, sendo este um viés de informação.

Acreditamos que este estudo poderá ser continuado nos próximos anos, de modo a analisar um número maior de pacientes, e obter resultados mais significantes.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AJANI, Jaffer A. *et al.* Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal Of The National Comprehensive Cancer Network**, [S.L.], v. 17, n. 7, p. 855-883, jul. 2019. Harborside Press, LLC. <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2019.0033>.

AJANI, Jaffer A. *et al.* Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal Of The National Comprehensive Cancer Network**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 167-192, fev. 2022. Harborside Press, LLC. <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2022.0008>.

AL-BATRAN, Salah-Eddin *et al.* Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. **The Lancet**, [S.I.], v. 17, p. 1697-1708, out. 2016.

AL-BATRAN, Salah-Eddin *et al.* Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 393, n. 10184, p. 1948-1957, maio 2019. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32557-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32557-1).

JGCA. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). **Gastric Cancer**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 1-25, 7 nov. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-022-01331-8>.

BARCHI, Leandro Cardoso *et al.* BRAZILIAN GASTRIC CANCER JGCA GUIDELINES (PART 1): an update on diagnosis, staging, endoscopic treatment and follow-up. **Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [S.L.], v. 33, n. 3, p. 1-18, maio 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020200003e1535>.

AJCC. **AJCC Cancer Staging Manual**. 8. ed. Chicago: Springer, 2018.

BECKER, Karen *et al.* Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. **Cancer**, [S.L.], v. 98, n. 7, p. 1521-1530, 29 ago. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11660>.

BOSMAN, Fred T. *et al* (ed.). **WHO Classification of Tumours of the Digestive System**. 4. ed. Lyon: IARC, 2010.

CUNNINGHAM, David *et al.* Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 355, n. 1, p. 11-20, 6 jul. 2006. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa055531>.

DEGIULI, M. *et al.* Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. **British Journal Of Surgery**, [S.L.], v. 101, n. 2, p. 23-31, 23 dez. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.9345>.

INCA. **Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: ., 2022.

LAURÉN, Pekka. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: diffuse and so :called intestinal :type carcinoma. **Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica**, [S.L.], v. 64, n. 1, p. 31-49, set. 1965. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>.

LAVECCHIA, Carlo *et al.* Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. **Cancer**, [S.L.], v. 70, n. 1, p. 50-55, 1 jul. 1992. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19920701\)70:13.0.co;2-i](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19920701)70:13.0.co;2-i).

LELISHO, Mesfin Esayas *et al.* A Case Study on Modeling the Time to Recurrence of Gastric Cancer Patients. **Journal Of Gastrointestinal Cancer**, [S.L.], v. 53, n. 1, p. 218-228, 11 ago. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12029-021-00684-0>.

LI, Jing-Hui *et al.* Review of clinical investigation on recurrence of gastric cancer following curative resection. **Chinese Medical Journal**. China, p. 1479-1495. abril. 2012.

LORDICK, F. *et al.* Gastric cancer: esmo clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals Of Oncology**, [S.L.], v. 33, n. 10, p. 1005-1020, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>.

PIESSEN, Guillaume *et al.* Signet Ring Cell Histology is an Independent Predictor of Poor Prognosis in Gastric Adenocarcinoma Regardless of Tumoral Clinical Presentation. **Annals Of Surgery**, [S.L.], v. 250, n. 6, p. 878-887, dez. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/sla.0b013e3181b21c7b>.

SMYTH, Elizabeth C *et al.* Gastric cancer. **The Lancet**, [S.L.], v. 396, n. 10251, p. 635-648, ago. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31288-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31288-5).

SONGUN, Ilfet *et al.* Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide dutch d1d2 trial. **The Lancet Oncology**, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 439-449, maio 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70070-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70070-x).

STRONG, Vivian E.. **Gastric Cancer**: principles and practice. [S.L]: Springer Cham, 2015.

SUNG, Hyuna *et al.* Global Cancer Statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.L.], v. 71, n. 3, p. 209-249, 4 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>.

11 ANEXOS




CARTA DE AUTORIZAÇÃO/ ANUÊNCIA

Guarapuava, 06 de janeiro de 2023

Título da Pesquisa	Avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante em pacientes submetidos a gastrectomia por neoplasia maligna de estômago em um hospital da região centro sul do Paraná
Pesquisador Responsável	Alexandre Dias França
Pesquisadores Assistentes	Ana Flavia Cortes Bellei e Raphael Petry de Andrade.
Instituição Proponente	Centro Universitário Campo Real

Declaramos que o projeto acima referido, encontra-se de acordo com as normas estabelecidas pela instituição, passando por avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Caridade São Vicente de Paulo, que recomendou a aprovação. A execução deste projeto dependerá da aprovação do mesmo pelo CEP da instituição proponente, mediante parecer ético consubstanciado e declaração de aprovação. Os pesquisadores comprometem-se a respeitar as normas internas durante a execução da pesquisa. Em anexo consta a descrição detalhada do estudo a ser desenvolvido.

Atenciosamente,


 HOSPITAL DE CARIDADE SÃO VICENTE DE PAULO
 Huberto José Limberger
 Provedor
Huberto José Limberger
 Provedor

77 893 469/0001-21
 HOSPITAL DE CARIDADE
 SÃO VICENTE DE PAULO
 RUA MAL. FLORIANO PEIXOTO, 1059
 CENTRO
 CEP 85010-250 GUARAPUAVA - PR



Avenida Manoel Ribas, 1082, Sala 101, Bairro Santana, Guarapuava - PR - 85.070-180

www.capg.com.br

contato@capg.com.br

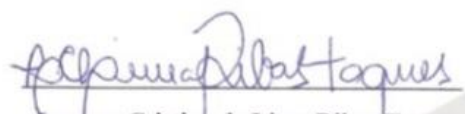
(42) 3035-5008 (42) 99984-0007

CARTA DE AUTORIZAÇÃO/ANUÊNCIA

Eu, Laryssa Cristina de Lima Ribas Taques, Sócia Administradora do CAPG (Centro de Apoio em Patologia de Guarapuava), tenho ciência e autorizo a realização da pesquisa intitulada “AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE EM PACIENTES SUBMETIDOS A GASTRECTOMIA POR NEOPLASIA MALIGNA DE ESTÔMAGO EM UM HOSPITAL DA REGIÃO CENTRO SUL DO PARANÁ” pelos acadêmicos Ana Flavia Cortes Bellei e Raphael Petry de Andrade, sob responsabilidade do pesquisador Alexandre Dias França no CAPG (Centro de Apoio em Patologia de Guarapuava). Para isto, será disponibilizado ao pesquisador o acesso aos sistemas Méderis e TG Web, no qual serão coletados dados de pacientes com neoplasia maligna de estômago do período de 01 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022. A coleta de dados ocorrerá apenas após aprovação do projeto pelo CEP (Comité de Ética e Pesquisa). As variáveis a serem coletadas serão: sexo, idade, fatores de risco, localização do tumor, tipo histológico, grau histológico de diferenciação, classificação de Laurel, procedimento cirúrgico realizado, margens cirúrgicas, estadiamento patológico pós neoadjuvancia, grau de regressão tumoral (células tumorais viáveis), dimensões tumorais, linfonodos acometidos, extensão microscópica, se houve invasão a demais estruturas.

Guarapuava, 30 de Novembro de 2022

CAPG
 Centro de Apoio em Patologia
 de Guarapuava
 CNPJ: 13.042.070/0001-54
 Manoel Ribas, 1082 - Sala 101
 Santana - 85070-180
 Guarapuava - PR


 Laryssa Cristina de Lima Ribas Taques
 Sócia Administradora do CAPG

www.capg.com.br

Centro Universitário Campo Real
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação – PROPPE
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA
DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Alexandre Dias França, Pesquisador responsável pelo projeto “AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE EM PACIENTES SUBMETIDOS A GASTRECTOMIA POR NEOPLASIA MALIGNA DE ESTÔMAGO EM UM HOSPITAL DA REGIÃO CENTRO SUL DO PARANÁ”, solicito perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** para realização deste projeto, tendo em vista que o trabalho a ser realizado consiste em um estudo retrospectivo, o qual utilizará dados já coletados de prontuários, com informações referente aos pacientes com neoplasia maligna de estômago, submetidos a terapia neoadjuvante com posterior ressecção cirúrgica, do período entre 2018 a 2022.

Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução nº 466/2012 - CNS/MS, referentes às informações obtidas com Projeto.

Guarapuava, 30 de novembro de 2022



Alexandre Dias França
Pesquisador responsável



CEP

Comitê de Ética em Pesquisa / CEP - Centro Universitário Campo Real
Endereço: Rua Comendador Norberto, 1299 - Santa Cruz / CEP: 85015240 - Guarapuava - PR
Telefone: (42) 3621-5200

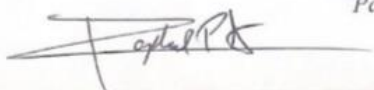
Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)

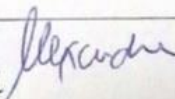
Nós, pesquisadores abaixo relacionados envolvidos no projeto de pesquisa "AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE EM PACIENTES SUBMETIDOS A GASTRECTOMIA POR NEOPLASIA MALIGNA DE ESTÔMAGO EM UM HOSPITAL DA REGIÃO CENTRO SUL DO PARANÁ", assinamos esse TCUD para a salvaguarda dos direitos dos participantes de pesquisa devido à impossibilidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os participantes do envolvidos no estudo.

As informações necessárias à pesquisa estão contidas no seguinte banco de dados: Méderis e TG Web no CAPG (Centro de Apoio a Patologia de Guarapuava) e SPDATA e Tasy no Hospital São Vicente de Paulo. O objetivo da pesquisa é AVALIAR A RESPOSTA TUMORAL DE PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO QUE REALIZARAM TERAPIA NEOADJUVANTE COM POSTERIOR RESSECÇÃO CIRÚRGICA NO HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO, NO PERÍODO COMPREENDIDO ENTRE JANEIRO DE 2018 A DEZEMBRO DE 2022.

As informações contidas no banco de dados e que serão utilizadas no presente estudo são: em idade, sexo, comorbidades, fatores de risco, estadiamento clínico, localização do tumor, tipo histológico, grau histológico de diferenciação, classificação segundo Laurel, ECOG, dimensões do tumor antes e após a neoadjuvância documentado através da TC, quantos ciclos de FLOT foi submetido, toxicidade, qual procedimento cirúrgico foi realizado, grau de ressecção cirúrgica, margens cirúrgicas, estadiamento patológico pós neoadjuvância, grau de regressão tumoral (células tumorais viáveis), dimensões tumorais macroscópicas, extensão microscópica, linfonodos acometidos, se houve invasão a demais estruturas, se foi submetido a terapia adjuvante e se houve óbito. Teremos acesso ao banco de dados no período de 03/04/2023 a 30/06/2023. Armazenaremos as informações extraídas do banco de dados original da seguinte forma: os dados coletados ficarão armazenados nos computadores pessoais dos acadêmicos, os quais estarão com senha de acesso, e antivírus, por um período de 5 anos. Segundo a Resolução 466/2012, item XI – DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL, parágrafo f, é de responsabilidade do pesquisador "manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa." Portanto, comprometo-me a excluir esse mesmo banco de dados em: 30/09/2028.

Considerando-se os termos da Constituição Federal, artigo 5º, X: "são invioláveis a intimidade, a vida privada, a honra e a imagem das pessoas, assegurado o direito a indenização pelo dano material ou moral decorrente de sua violação", nos comprometemos em manter a confidencialidade sobre os dados coletados, conforme estabelecido na Resolução CNS 466/2012 e suas complementares, e ao publicar os resultados da pesquisa, manteremos o anonimato das pessoas cujos dados foram pesquisados. Para tanto, nos comprometemos a codificar os dados de identificação do participante ao coletar os dados para nosso instrumento de coleta de dados, para aumentar a confidencialidade e assegurar o anonimato do participante. Em hipótese alguma, serão divulgadas informações dos dados pessoais que possibilitem



Ara Flávia C. Ballei 

identificar as amostras dos experimentos realizados. Os dados coletados não serão repassados a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa abaixo relacionada. Nos comprometemos, ainda, com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos na pesquisa citada acima, e que os dados somente serão coletados após a aprovação do protocolo de pesquisa no Sistema CEP/CONEP.

Estamos cientes do direito do participante da pesquisa a solicitar indenização por dano causado pela pesquisa (por exemplo, a perda do anonimato) nos termos da Resolução CNS nº. 466, de 2012, itens IV.3 e V.7; e Código Civil, Lei 10.406, de 2002, artigos 927 a 954, Capítulos I, "Da Obrigação de Indenizar", e II, "Da Indenização", Título IX, "Da Responsabilidade Civil").

Comprometemos-nos a atuar em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD, Lei n. 13.709, de 14 de agosto de 2018), que dispõe sobre o tratamento de dados pessoais, inclusive nos meios digitais, por pessoa natural ou por pessoa jurídica de direito público ou privado, com o objetivo de proteger os direitos fundamentais de liberdade e de privacidade e o livre desenvolvimento da personalidade da pessoa natural.

Assumimos ainda que serão assegurados todos os direitos do titular dos dados. Tenho ciência do que consta nos artigos 17 e 18 da LGPD, onde são asseguradas a titularidade dos dados pessoais, garantidos os direitos fundamentais de liberdade, de intimidade e de privacidade, podendo os titulares de dados requerer informações sobre tratamento, correção, anonimização, bloqueio e eliminação. Informarei à instituição detentora dos dados e ao Comitê de Ética em Pesquisa qualquer(qualsquer) incidente(s) possível(is) vazamentos de dados. Informarei ainda eventuais procedimentos não discriminados acima no tratamento dos dados.

Declaro que quando a utilização de dados tiver por objeto a área de Saúde Pública estou ciente sobre o art. 13º desta mesma Lei, em que os dados podem apenas ser tratados exclusivamente dentro do órgão e estritamente para finalidade de realizada e não sendo permitida a transferência de dados a terceiros em circunstância alguma.

Por fim, me responsabilizo pela guarda, cuidado e utilização das informações descritas acima e qualquer alteração nos protocolos de pesquisa serão informadas ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Guarapuava, 30 Novembro de 2022

Pesquisador	CPF	Assinatura
Alexandre Dias França	057.616.616-24	<i>Alexandre Dias França</i>
Ana Flavia Cortes Bellei	068.774.399-02	<i>Ana Flavia Cortes Bellei</i>
Raphael Petry de Andrade	095.993.589-45	<i>Raphael Petry de Andrade</i>



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE EM PACIENTES SUBMETIDOS A GASTRECTOMIA POR NEOPLASIA MALIGNA DE ESTÔMAGO EM UM HOSPITAL DA REGIÃO CENTRO SUL DO PARANÁ

Pesquisador: ALEXANDRE DIAS FRANÇA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 65636222.7.0000.8947

Instituição Proponente: UB - Campo Real Educacional S.A.

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.191.633

Apresentação do Projeto:

Trata-se da apreciação da Emenda do projeto de pesquisa intitulado AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE EM PACIENTES SUBMETIDOS A GASTRECTOMIA POR NEOPLASIA MALIGNA DE ESTÔMAGO EM UM HOSPITAL DA REGIÃO CENTRO SUL DO PARANÁ, de interesse e responsabilidade do(a) proponente ALEXANDRE DIAS FRANÇA, para trabalho de conclusão de curso dos acadêmicos de Medicina Ana Flavia Cortes Bellei e Raphael Petry de Andrade.

O desenho é um estudo observacional, analítico, retrospectivo. Os dados serão coletados de prontuários de pacientes que foram diagnosticados no CAPG (Centro de Apoio em Patologia de Guarapuava), e posteriormente tratados no Hospital São Vicente de Paulo-Guarapuava/PR, com terapia neoadjuvante e gastrectomia, entre janeiro de 2018 a dezembro de 2022.

Objetivo da Pesquisa:

Entre os objetivos inicialmente apresentados no projeto, foi retirado somente o "Avaliar a taxa de regressão tumoral pós neoadjuvancia através da tomografia computadorizada em pacientes com neoplasia maligna de estômago". Os demais permanecem os mesmos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios permanecem os mesmos do projeto já aprovado.

Endereço: Rua Comendador Norberto, 1299, Santa Cruz, Bloco I, Térreo, Sala Triângulo
Bairro: Santa Cruz **CEP:** 85.015-240
UF: PR **Município:** GUARAPUAVA
Telefone: (42)3621-5200 **E-mail:** etica@camporeal.edu.br



Continuação do Parecer: 6.191.633

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda necessária devida a alteração dos critérios de inclusão da amostra. O pesquisador relata que utilizando os critérios já aprovados não conseguiu obter um n amostral significativo, solicitando então as alterações a seguir:

- No critério de inclusão foi retirado a parte de "paciente diagnosticado histologicamente no CAPG", bem como "os pacientes devem ter realizado TC antes e após a terapia neoadjuvante".
- No critério de exclusão foi alterado para "paciente com metástase a distância" e acrescentado "pacientes que passaram por cirurgia de emergência"
- Nos objetivos específicos foi retirado "Avaliar a taxa de regressão tumoral pós neoadjuvancia através da tomografia computadorizada em pacientes com neoplasia maligna de estômago". Nas variáveis foi retirado a análise de "data e dimensões do tumor antes e após a neoadjuvancia documentada através da TC, e também foi retirado o tópico de "Avaliação da resposta clínica", já que este não será mais um critério a ser analisado em nossa pesquisa, por motivos já mencionados acima.
- No desfecho secundário foi retirada a parte de análise da regressão tumoral através da Tomografia Computadorizada, e incluímos que será analisado a toxicidade da quimioterapia, complicação pós-operatória, recidiva e morte, bem como outras variáveis que possam vir a influenciar nesses fatores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram mantidos os documentos originais do projeto e para a submissão da emenda foram acrescentados os seguintes documentos:

- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2172659_E1.pdf
- Projeto_final_modificado.docx
- emenda.pdf
- folha_de_rosto_modificada.pdf

Recomendações:

- (1)- Ressalta-se que segundo a Resolução 466/2012, item XI – DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL, parágrafo f), é de responsabilidade do pesquisador "manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa."

Endereço: Rua Comendador Norberto, 1299, Santa Cruz, Bloco I, Térreo, Sala Triângulo
Bairro: Santa Cruz **CEP:** 85.015-240
UF: PR **Município:** GUARAPUAVA
Telefone: (42)3621-5200 **E-mail:** etica@camporeal.edu.br



Continuação do Parecer: 6.191.633

(2)- O TCLE, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, deve ser emitido em duas vias de igual teor. Todas as vias devem ser assinadas pelo pesquisador responsável e pelo participante. Uma via deverá ser entregue ao participante e a outra fará parte dos documentos do projeto, a serem mantidos sob a guarda do pesquisador.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A presente pesquisa está em conformidade com a Resolução 466/2012. Este CEP considera que todos os esclarecimentos necessários foram devidamente prestados, estando este projeto de pesquisa apto a ser realizado, devendo-se observar as informações presentes no item "Recomendações".

Considerações Finais a critério do CEP:

Em atendimento à Resolução CNS/MS- 466/2012, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório parcial assim que tenha transcorrido um ano da pesquisa e relatório final em até trinta dias após o término da pesquisa. Qualquer alteração no projeto deverá ser encaminhada para análise deste comitê.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_2172659_E1.pdf	30/06/2023 20:14:02		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final_modificado.docx	30/06/2023 20:09:40	ALEXANDRE DIAS FRANÇA	Aceito
Outros	emenda.pdf	30/06/2023 20:06:47	ALEXANDRE DIAS FRANÇA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_modificada.pdf	30/06/2023 20:05:27	ALEXANDRE DIAS FRANÇA	Aceito
Parecer Anterior	Resposta_pendencias.pdf	31/01/2023 15:39:50	ALEXANDRE DIAS FRANÇA	Aceito
Outros	coleta_de_dados.pdf	31/01/2023 15:37:28	ALEXANDRE DIAS FRANÇA	Aceito
Outros	Termo_de_assentimento_oncologia.pdf	31/01/2023 15:34:20	ALEXANDRE DIAS FRANÇA	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_Hospital_SaoVicente.pdf	31/01/2023 15:33:40	ALEXANDRE DIAS FRANÇA	Aceito
Outros	checklist_v2modificado.docx	31/01/2023 15:33:00	ALEXANDRE DIAS FRANÇA	Aceito
Cronograma	cronograma_v2modificado.docx	31/01/2023 15:32:00	ALEXANDRE DIAS FRANÇA	Aceito

Endereço: Rua Comendador Norberto, 1299, Santa Cruz, Bloco I, Térreo, Sala Triângulo

Bairro: Santa Cruz

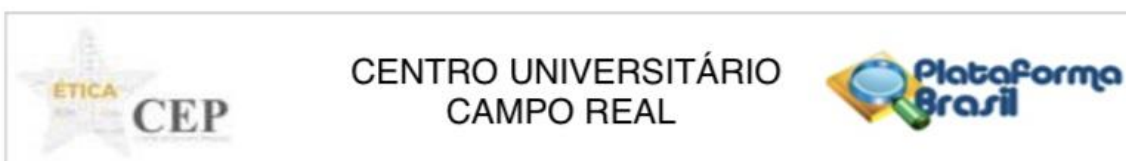
CEP: 85.015-240

UF: PR

Município: GUARAPUAVA

Telefone: (42)3621-5200

E-mail: etica@camporeal.edu.br



Continuação do Parecer: 6.191.633

Orçamento	orcamento.docx	30/11/2022 22:24:20	ALEXANDRE DIAS FRANÇA	Aceito
Outros	TCUD.pdf	30/11/2022 22:05:14	ALEXANDRE DIAS FRANÇA	Aceito
Outros	anuenciaCAPG.pdf	30/11/2022 22:04:56	ALEXANDRE DIAS FRANÇA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ausenciaTCLE.pdf	30/11/2022 22:01:29	ALEXANDRE DIAS FRANÇA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GUARAPUAVA, 19 de Julho de 2023

Assinado por:
Adriane Lenhard Vidal
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Comendador Norberto, 1299, Santa Cruz, Bloco I, Térreo, Sala Triângulo
Bairro: Santa Cruz **CEP:** 85.015-240
UF: PR **Município:** GUARAPUAVA
Telefone: (42)3621-5200 **E-mail:** etica@camporeal.edu.br