

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

DUÍLIO EUTRÓPIO NETTO

**TRATAMENTO ADJUVANTE DO CÂNCER GÁSTRICO: REVISÃO DE
LITERATURA**

VITÓRIA
2016

DUÍLIO EUTRÓPIO NETTO

**TRATAMENTO ADJUVANTE DO CÂNCER GÁSTRICO: REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Dr. Eron Machado Cobe

VITÓRIA
2016

DUÍLIO EUTRÓPIO NETTO

TRATAMENTO ADJUVANTE DO CÂNCER GÁSTRICO: REVISÃO DE LITERATURA

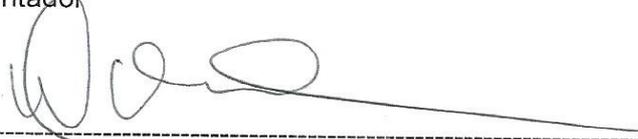
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 29 de Abril de 2016

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Eron Machado Cobe
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM
Orientador



Dr. Wesley Vargas Moura.
Médico Oncologista do Hospital Santa Casa de Misericórdia de
Vitória.



Dr. Rafael Tinoco Alves.
Médico Residente em Oncologia Clínica do Hospital Santa
Casa de Misericórdia de Vitória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família pelo suporte em todos os momentos; aos professores e orientadores, em especial aos doutores Eron Cobe, Wesley Moura, Ana Luiza Cardona, Luiz Augusto Fagundes, Leonardo Orletti e Luiz Gustavo Berriel, que me acompanharam e dividiram comigo seu imenso conhecimento; a Lara, companheira e incentivadora em toda esta jornada, e a todos que colaboraram para que este trabalho fosse concluído com excelência.

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino.”
(Leonardo da Vinci).

RESUMO

O câncer gástrico é a segunda causa de óbitos por neoplasias no mundo e, no Brasil, a terceira entre os homens e a quinta entre as mulheres. Diante disso, estudos sobre modalidades de tratamento e comportamento tumoral são importantes para realizar a melhor escolha terapêutica. O papel da quimioterapia (CT), principalmente da radioterapia (Rxt) pós-gastrectomia (GST) com linfadenectomia (LFD) D2, vem sendo alvo de grandes discussões nos últimos anos, com a publicação de novos trabalhos, sendo de fundamental importância conhecer suas indicações visando sempre ao melhor tratamento complementar para o paciente. Esta revisão propõe analisar os principais e mais recentes estudos sobre o tema por meio de uma busca ampla e aprofundada na literatura especializada no intuito de obter maior esclarecimento sobre o papel de cada modalidade de tratamento adjuvante no câncer gástrico.

Palavras-chave: Câncer gástrico. Quimiorradioterapia adjuvante. Quimioterapia adjuvante.

ABSTRACT

Gastric cancer is the second most common cause of cancer deaths worldwide. In Brazil, it is the third among men and the fifth among women. Studies on treatment modalities and tumor behavior are important to achieve the best complementary therapeutic choice. The role of chemotherapy (CT) and mainly radiotherapy (Rxt) post gastrectomy (GST) with D2 lymphadenectomy (LFD) have been the subject of major discussions in recent scientific publications. Appropriate use of knowledge in medical indications for each of these therapies is extremely important to provide the best complementary treatment. This review aims to analyze the main and most recent scientific publications on the subject through an extensive bibliographic research, in order to help clarify the role of each adjuvant therapy for gastric cancer.

Keywords: Gastric cancer. Chemotherapy adjuvant. Chemoradiotherapy adjuvant.

LISTA DE SIGLAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CRT	Quimiorradioterapia
CT	Quimioterapia
EBV	Epsten Barr Vírus
GST	Gastrectomia
HR	Hazar ratio
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LFD	Linfadenectomia
Rxt	Radioterapia
UICC	International Union Against Cancer

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 EPIDEMIOLOGIA	9
1.2 PATOGÊNESE	9
1.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO	10
1.4 ESTADIAMENTO	10
1.5 TRATAMENTO	11
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 JUSTIFICATIVA	13
4 METODOLOGIA	14
5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
5.1 QUIMIORRADIOTERAPIA	15
5.2 QUIMIOTERAPIA EXCLUSIVA	17
5.3 QUIMIORRADIOTERAPIA X QUIMIOTERAPIA	20
5.4 OUTRAS MODALIDADES	22
6 DISCUSSÃO	23
7 CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS	30
ANEXOS	33
ANEXO A	34

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer gástrico foi descrito há milhares de anos, cujos primeiros relatos datam da idade antiga. É um dos mais prevalentes cânceres no mundo, sendo líder de mortes por neoplasias malignas até a década de 1980, quando foi superado pelo câncer de pulmão.¹ Sua incidência global é variável, havendo uma notada diferenciação geográfica. Observa-se maior incidência nos países do leste europeu, Ásia e costa do Pacífico na América do Sul e menor incidência nos países africanos e oeste europeu. O Brasil se encontra no segundo grupo de países com maior incidência de câncer gástrico, com uma estimativa de 20.520 casos novos em 2016, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA).²

O número de novos casos de câncer gástrico vem decaindo em todo o mundo nas últimas décadas.^{3,4,5} Isso se deve ao fato da descoberta dos fatores de risco, sobretudo o *Helicobacter pylori* e a influência de hábitos alimentares. Estudos apontam que uma dieta rica em sal e seu uso para conservação de alimento pode estar associado a maior risco de desenvolvimento de câncer gástrico, o que levou, em 2007, o uso abusivo de sal ser classificado como provável fator de risco para o câncer gástrico.⁶ Outros fatores de risco descritos são tabaco, obesidade, dieta rica em nitratos, baixa ingestão de fibras, frutas e vegetais e infecção pelo Epstein Barr Vírus (EBV).

1.2 PATOGÊNESE

O carcinoma é o tipo histológico mais comum das neoplasias gástricas. Lauren, em 1965, classificou o carcinoma gástrico segundo aspectos microscópicos em dois tipos: intestinal e difuso.

O tipo intestinal está relacionado a fatores ambientais e a presença do *H. pylori*. Nele, o epitélio do estômago passa por uma série de modificações que lhe conferem elementos semelhantes ao epitélio intestinal. Essas transformações obedecem a uma sequência cronológica bem definida, caracterizada por gastrite não atrófica

crônica ativa; gastrite atrófica multifocal; metaplasia intestinal (completa e, em seguida, incompleta); displasia e carcinoma invasor.^{7,8}

O tipo difuso também pode estar associado à infecção pelo *H. pylori*, porém sua evolução não obedece à mesma sequência cronológica do tipo intestinal, conferindo a ele uma progressão mais rápida, maior agressividade e pior prognóstico. A deterioração das adesões intercelulares é marcante no tipo difuso e se correlaciona com a mutação do gene da E-caderina. Na histologia, podem-se encontrar as células em anel de sinete que estão relacionadas a um pior prognóstico.^{9,10}

1.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

A sintomatologia inicial do câncer gástrico se caracteriza predominante por dor abdominal e perda de peso.¹¹ Disfagia, náuseas, vômitos, hematêmese, melena e anemia são sintomas menos frequentes. A presença de massas abdominais palpáveis ocorre em menos de um quinto dos pacientes, sendo indicativo de doença avançada. Sinais de doenças metastáticas podem estar presentes, sendo o fígado, o peritônio e linfonodos não regionais os locais mais acometidos. Nas adenopatias metastáticas, podemos encontrar, no exame físico, o linfonodo supraclavicular esquerdo, conhecido como sinal de Virchow¹², e também observar o linfonodo periumbilical evidente, o sinal de Irmã Maria José.¹³ Ascite e massas ovarianas (tumor de Krukenberg) podem também ser indícios de doença metastática com disseminação peritoneal.

O diagnóstico no Brasil é feito, na maioria dos casos, em estágios mais avançados, dificultando a abordagem e diminuindo as chances de cura. A avaliação clínica, exame endoscópico e análise histológica de lesão suspeita compõem os elementos para chegar ao diagnóstico. Todas as úlceras gástricas, mesmo que de aspecto benigno ao exame, devem ser biopsiadas.¹⁴

1.4 ESTADIAMENTO

Existem duas classificações para estadiar o câncer gástrico. A classificação japonesa é mais minuciosa e leva em conta, por exemplo, a localização anatômica e

as estações linfonodais, sendo mais utilizada na Ásia. A classificação do American Joint Committee on Cancer (AJCC) e International Union Against Cancer (UICC) é a mais amplamente utilizada e se baseia no sistema TNM em que T corresponde ao tamanho do tumor, N ao número de linfonodos regionais comprometidos e M à evidência de metástases a distância (Anexo A).

1.5 TRATAMENTO

O tratamento cirúrgico no câncer gástrico é a única opção curativa. O tipo de gastrectomia (GST), total ou parcial, dependerá da localização, tamanho e tipo de tumor. A extensão da linfadenectomia (LFD) pode ser classificada em D1, D2 ou D3 e se baseia nas estações linfonodais a serem retiradas. A LFD a ser realizada ainda gera alguma discussão em virtude de suas diferenças de morbimortalidade. Um estudo holandês¹⁵ randomizou pacientes em dois braços de acordo com a LFD: D1 e D2. Apesar da maior morbidade no grupo D2 e de não haver diferença na sobrevida global e tempo livre de doença observou maior sobrevida quando analisada a mortalidade por causa específica da neoplasia no grupo submetido a D2. A LFD à D2 é preconizada como a melhor opção terapêutica para câncer gástrico potencialmente curável.¹⁶

Tratamento adjuvante para o câncer gástrico é aquele que ocorre após a ressecção curativa do tumor. As modalidades de tratamentos estabelecidas hoje são a quimiorradioterapia (CRT) ou a quimioterapia exclusiva (CT). Estudos mais recentes com a padronização da LFD D2 questionam o uso e o benefício da radioterapia (Rxt), quando a cirurgia ideal é realizada. Além disso, novas combinações de drogas para o tratamento do câncer gástrico, usadas em grandes estudos, vêm demonstrando o papel da CT isolada no tratamento adjuvante do câncer de estômago.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica referente ao tratamento adjuvante do câncer gástrico, quanto às perspectivas atuais e futuras.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Ampliar os conhecimentos relacionados ao tratamento adjuvante no câncer gástrico, em especial o uso da quimiorradioterapia em comparação com a quimioterapia exclusiva.
- II. Estruturar uma revisão de literatura e atualização científica, com ênfase nas modalidades de tratamento adjuvante para câncer gástrico.
- III. Orientar os profissionais de saúde quanto às indicações da adjuvância, tipos de procedimentos utilizados, benefícios, prognóstico e resultados.
- IV. Atentar às perspectivas futuras de modalidades de tratamento, observando os benefícios clínicos.

3 JUSTIFICATIVA

O tratamento adjuvante do câncer gástrico é fundamental para evitar a recorrência local e aumentar a sobrevida. Nos últimos anos, com a publicação de novos ensaios clínicos, a padronização de uma cirurgia e da LFD a serem feitas trouxe novos argumentos para o debate sobre a melhor proposta de adjuvância, gerando questionamentos sobre os trabalhos que serviram de matriz para os protocolos de tratamento nos últimos 20 anos.

Hoje em dia, é questionável o benefício da Rxt no tratamento do câncer gástrico após a realização de uma GST com LFD à D2. O uso da Rxt impõe aumento de efeitos colaterais, tornando o tratamento mais difícil ao doente.

Com esta revisão bibliográfica, pretende-se discutir, aprofundar e orientar profissionais de saúde quanto às modalidades e indicação de tratamento adjuvante, benefícios de seu uso, prognóstico, resultados, comparação entre os métodos, além dos principais estudos em curso.

4 METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi realizada no primeiro semestre de 2016, por meio da busca ativa de publicações na literatura internacional e nacional, com base em relatos de caso, artigos de revisão, artigos originais e metanálises, publicados sobre o assunto, sobretudo nos últimos dez anos (2007-2016) e disponíveis nos seguintes bancos de dados: PUBMED, PORTALCAPES, SCIELO e publicações de instituições de saúde.

Foram selecionados trabalhos publicados anteriormente ao período de busca, de acordo a relevância e importância para o tema, os quais também estavam disponíveis nos mesmos bancos de dados.

Os artigos científicos publicados em periódicos especializados só foram usados quando estes se enquadravam em qualis A e B, de acordo com a classificação contida no portal CAPES, em março de 2016.

Foram consultados dados de organizações responsáveis pelo registro de câncer em nível nacional e global para análise epidemiológica.

5 REVISÃO DE LITERATURA

5.1 QUIMIORRADIOTERAPIA

A CRT, por quase 20 anos, foi considerada a melhor opção de adjuvância capaz de aumentar a sobrevida e reduzir o tempo livre de doença. Isso se deve ao trabalho SWOG / INT-0116¹⁷ publicado em 2001. É um estudo prospectivo randomizado multicêntrico que avaliou CRT adjuvante *versus* (vs.) seguimento, após uma cirurgia considerada curativa. Entre os critérios de elegibilidade, destacam-se, entre outros fatores, a comprovação de neoplasia gástrica por adenocarcinoma e cirurgia com retirada da lesão com margens livres. Não há no critério de elegibilidade uma padronização da cirurgia e da extensão da LFD. Entre 1991 e 1998, 556 pacientes estiveram aptos a entrar no estudo.

Depois de terem sido submetidos à GST, os pacientes foram randomizados em dois grupos, dos quais 275 pacientes realizaram somente cirurgia (SC) e 281 foram submetidos à CRT com fluoracil + leucovorin + radiação locorregional. O fluoracil e leucovorin foram administrados antes e depois da CRT, com as seguintes doses: fluoracil (425 mg/m² por dia) e leucovorin (20 mg/m² por dia), durante cinco dias. Iniciou-se a CRT com 4500 cGy de radiação a 180 cGy por dia, cinco dias por semana, durante cinco semanas, associada ao fluoracil (400 mg/m² por dia) e leucovorin (20 mg/m² por dia), do primeiro ao quarto e nos últimos três dias de radioterapia. Um mês após a conclusão da radioterapia, foram realizados dois ciclos de cinco dias de fluoracil (425 mg/m² por dia) mais leucovorin (20 mg/m² por dia), com um mês de intervalo.

Os resultados mostraram que, embora os critérios de elegibilidade incluíssem desde o estágio I B até IV (AJCC 1988), a maioria dos pacientes incluídos era de alto risco para recorrência (T3 e T4 somam 70% e N positivo, 85%). A localização do tumor era predominantemente distal, com mais da metade dos tumores localizados em antro.

Quanto ao tratamento dos 281 pacientes submetidos à CRT, 181 deles (64%) conseguiram completar todo o esquema proposto; dos que não completaram o

tratamento, 17% foram devido à toxicidade, 5% por progressão de doença, 8% por desistência, 1% por óbito e o restante por outras razões. A toxicidade predominante observada foi a hematológica (54%) e gastrointestinais (33%) com um óbito registrado por efeito tóxico. Apesar da recomendação para realização da LFD à D2, somente em 10% dos pacientes ela foi realizada. A LFD à D1 foi realizada em 36% e, portanto, 54% realizaram D0. A presença pelo menos de quatro linfonodos com evidência de doença foi próxima a 45%.

Com um período médio de acompanhamento de cinco anos, a mediana de sobrevida foi a seguinte: 36 meses no grupo CRT e 27 meses no grupo SC. Os índices de sobrevida em três anos foram 50% no grupo CRT e 41% no grupo SC. A *hazard ratio* (risco relativo) para mortalidade no grupo SC, em comparação com o grupo CRT, foi 1,35 (95% de intervalo de confiança, 1,09-1,66; $p = 0,005$). O tempo livre de doença foi o de 30 meses para CRT e 19 meses para SC, sendo, em três anos, de 48% no grupo CRT e 31% no SC. Recidiva local ocorreu em 29% dos pacientes do grupo SC e 19% das pessoas submetidas à CRT; *hazard ratio* (HR) para recorrência em SC, em comparação com CRT, foi 1,52 (intervalo de confiança de 95%, 1,23 a 1,86; $p < 0,001$).

Este estudo demonstra o grande benefício do uso da CRT após uma cirurgia com intenção curativa. Este trabalho mudou o manejo do paciente portador de câncer gástrico no ocidente, servindo de base até hoje para muitos protocolos.

Dikken et al.¹⁸ realizaram, no Japão, um estudo retrospectivo buscando, num período de dois anos, pacientes gastrectomizados por neoplasia gástrica com LFD à D1 e à D2 que foram para seguimento ou CRT. Entre os 91 pacientes que realizaram CRT 27%, realizaram D2 e 42% D1; e, entre os que foram somente para seguimento, 47% e 53%, respectivamente. Foi observada uma diferença no índice de recorrência local a favor do grupo que realizou CRT (HR, 3.23; $p < 0,015$) corroborando o estudo INT0116. Ao analisar os subgrupos quanto à LFD, o estudo foi favorável promovendo menor recorrência local (HR, 11,10; $p = 0,001$) aos pacientes que realizaram LFD D1 e foram para CRT, em comparação com o grupo seguimento. O estudo, porém, não mostrou significância estatística quando analisou

sobrevida global nem recorrência quando comparou os pacientes submetidos à LFD D2 nos dois grupos.

Um estudo retrospectivo realizado por Kim et al.^{19,20} na Coreia do Sul analisou, de agosto de 1995 a abril de 2001, 544 pacientes submetidos a uma ressecção curativa à D2, dos quais 446 realizaram somente a cirurgia sem tratamento adjuvante. A CRT foi realizada nos 98 pacientes submetidos adjuvância, seguindo os mesmos critérios adotados pelo estudo INT 0116. Os resultados apontaram uma mediana de sobrevida global significativamente maior no grupo do CRT do que no grupo controle (95,3 meses vs. 62,6 meses), o que corresponde a um *HR* de 0,80 ($p = 0,020$) ou uma redução de 20% no risco de morte no grupo CRT. A sobrevida em cinco anos foi consistentemente maior no grupo CRT em estágios II, III e IV que no grupo controle. A CRT foi associada ao aumento na duração mediana de sobrevida livre de doença (75,6 meses vs. 52,7 meses; *HR*, 0,80, $p = 0,016$). No entanto, esses dados são baseados em subgrupo não planejado caracterizando um estudo de observação não randomizado.

5.2 QUIMIOTERAPIA EXCLUSIVA

O uso de CT adjuvante exclusiva após uma ressecção curativa à D2 vem sendo amplamente estudado na última década. É válido destacar dois grandes grupos que realizaram estudos fase III prospectivos randomizados multicêntricos: ACTS-GC e CLASSIC.

O ACTS-GC²¹ (*Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer*) é um estudo prospectivo randomizado multicêntrico japonês que testou o uso da droga S-1, uma fluoropirimidina oral. O estudo inclui pacientes com confirmação histológica de adenocarcinoma de estômago em estágios II (excluindo tumores T1), III e IV, submetidos à GST com LFD no mínimo à D2 sem evidência de metástase.

Entre 2001 e 2004, foram recrutados 1.059 pacientes, randomizados em dois braços: 529 submetidos à cirurgia mais S-1, e 530 à cirurgia com observação apenas. Após a randomização, 25 pacientes foram excluídos do estudo, dos quais 14 no grupo S-1 e 11 no grupo observação, por diversos motivos. Pacientes

designados para o grupo S-1 receberam duas doses orais de 40mg de S-1 por m² de área de superfície corporal por dia, durante quatro semanas, seguidas de duas semanas sem CT durante um ano. Pacientes que apresentaram toxicidade hematológica acima do grau 3 e não hematológicas acima do grau 2 tiveram suas doses reduzidas.

Entre os 517 pacientes que receberam S-1, o tratamento foi continuado pelo menos durante três meses em 452 doentes (87,4%), seis meses em 403 doentes (77,9%), nove meses em 366 pacientes (70,8%) e 12 meses em 340 pacientes (65,8%). A dose do S-1 foi reduzida em 219 dos 517 doentes (42,4%). Dos 340 pacientes que receberam tratamento por 12 meses, a dose foi reduzida em 158 doentes (46,5%).

Um total de 102 pacientes morreu no grupo S-1 e 140 pacientes morreram no grupo cirurgia apenas. A principal causa de morte nos dois grupos foi a recidiva com 96 e 124 pacientes, respectivamente. O número de pacientes que tiveram metástase foi 133 no grupo S-1 e 188 no grupo só de cirurgia. A sobrevida global em três anos foi estatisticamente significativa ($p= 0,003$) no grupo S1 com 80,1% (CI 95%, 76,1-84,0), comparado com o grupo somente cirurgia 70,1% (CI- 95%, 65,5 a 74,6). O tempo livre de doença em três anos foi 72,2% no grupo S-1 (CI 95%, 67,9-76,4) e 59,6% no grupo apenas para cirurgia (CI de 95%, 54,9-64,3) com $p < 0.001$.

Uma atualização do estudo²² publicada em 2011 mostrou os resultados de sobrevida e tempo livre de doença em cinco anos, corroborando a vantagem no uso de S-1 comparado com cirurgia apenas. A sobrevida global em cinco anos foi 71,7% no grupo S-1 e 61,1% no grupo somente de cirurgia ($HR, 0,669$; 95% CI, 0,540-0,828). E o índice de sobrevida livre de doença em cinco anos foi 65,4% no grupo S-1 e 53,1% no grupo só de cirurgia ($HR, 0,653$; 95% CI, 0,537-0,793).

Esse foi o primeiro grande estudo mostrando os benefícios do uso da CT adjuvante exclusiva após uma ressecção adequada, abrindo a possibilidade para o uso de um quimioterápico oral para o tratamento adjuvante do câncer gástrico. O S-1, porém, não apresentou o mesmo resultado quando testado em paciente no ocidente. Os estudos mostraram que os pacientes apresentaram enorme toxicidade à droga,

interrompendo-os em sua totalidade, contraindicando e inviabilizando seu uso nos países do ocidente.

O CLASSIC²³ é o segundo grande estudo envolvendo a CT na adjuvância do câncer gástrico. Foi desenvolvido em 35 centros especializados no tratamento de câncer espalhados pela China, Coreia do Sul e Taiwan, entre 2006 e 2009. Foram selecionados pacientes com diagnóstico histológico de neoplasia gástrica sem evidência de metástase, submetidos à GST com LFD D2 sem doença residual, entre outros critérios. Foram recrutados 1.035 pacientes, sendo posteriormente randomizados da seguinte forma: 520 encaminhados para CT adjuvante e 515 para observação após cirurgia.

Os pacientes designados para tratamento adjuvante receberam oito ciclos de três semanas de capecitabina oral (1,000 mg/m² duas vezes por dia, do 1.º ao 14.º dias de cada ciclo), associada à oxaliplatina intravenosa (130 mg/m² no 1.º dia de cada ciclo). Ao final do estudo, 973 pacientes (494 adjuvâncias com capecitabina e oxaliplatina vs. 479 do grupo observação) foram inclusos na análise final devido à exclusão de 62 pacientes por motivos variados.

No momento da análise, 139 (27%) de 520 pacientes no grupo capecitabina e oxaliplatina adjuvante tiveram recidiva, desenvolveram um novo câncer gástrico ou morreram, em comparação com 203 (39%) de 515 pacientes no grupo observação. A sobrevida livre de doença foi significativamente melhor no grupo da CT adjuvante em comparação com o grupo observação (*HR* 0.58, 95% CI 0.47 – 0.72; *p* < 0.0001). A sobrevida livre de doença em cinco anos estimada foi 68% (IC 95% 63-73) para a capecitabina e oxaliplatina contra 53% para o grupo observação.

Até o encerramento do estudo, 103 (20%) de 520 pacientes do grupo CT tinham morrido em comparação com 141 (27%) de 515 pacientes do grupo observação. As mortes, em sua maioria, foram relacionadas à neoplasia. A sobrevida global estratificada por estágio da doença e por país foi significativamente melhor no grupo CT adjuvante, em comparação com o grupo observação apenas (*HR* 0.66, IC 95% 0.51 – 0.85; *p* = 0.0015). A sobrevida global em cinco anos estimada foi 78% (IC

95% 74-82) para o grupo CT e de 69% para o grupo observação apenas ($p = 0.0029$).

No grupo CT adjuvante, 117 (23%) dos 520 pacientes tiveram recorrência de câncer gástrico contra 186 (36%) dos 515 pacientes do grupo observação. A recorrência ocorreu principalmente nos seguintes sítios: fígado, pulmão, gânglios linfáticos a distância, principalmente. O fígado foi o local mais comum de recorrência a distância em ambos os grupos.

Em uma segunda análise para avaliar intensidade de resposta, foram criados dois subgrupos: o primeiro com pacientes que tiveram pelo menos seis ciclos de uso de drogas, ou seja, de alta intensidade da dose relativa; o segundo incluiu pacientes com menos de seis ciclos de uso, isto é, baixa intensidade da dose relativa. Pacientes com baixa intensidade da dose relativa tiveram resultados significativamente piores do que aqueles com intensidade da dose relativa elevada.

5.3 QUIMIORRADIOTERAPIA X QUIMIOTERAPIA

Diante da evolução do tratamento do câncer gástrico, com suas diferentes modalidades de tratamento, fez-se necessário um estudo para analisar o real benefício da Rxt adjuvante. Desta forma, surgiu o ARTIST²⁴, primeiro grande *trial* que compara CT x CRT. Foi publicado em 2012 e recebeu uma atualização dos dados e análise de subgrupo em 2015²⁵. Esse estudo incluiu pacientes submetidos à GST total ou parcial com LFD à D2 sem doença residual, estadiamento patológico IB a IV (M0), submetidos a tratamento adjuvante, comparando CT com capecitabina e cisplatina com CRT constituída de capecitabina e cisplatina mais radioterapia concomitante.

Os pacientes foram selecionados e divididos em dois braços, conforme será explicado adiante. No braço CT, o tratamento incluiu seis ciclos de capecitabina 1000 mg/m² duas vezes por dia, do 1.º ao 14.º dia, e a cisplatina 60 mg/m² no 1.º dia. O esquema foi repetido a cada três semanas por seis ciclos. Os pacientes designados para o braço CRT foram submetidos à radioterapia 45 Gy concomitantemente com capecitabina 825 mg/m², duas vezes por dia, realizada

após a conclusão dos dois ciclos de CT iniciais, seguida por dois ciclos adicionais de CT ao fim da radioterapia. A dose de radiação foi fracionada em 1,8 Gy por dia, cinco dias por semana, durante cinco semanas. Todos os pacientes aderiram à mesma programação de visitas de acompanhamento após a conclusão do tratamento.

Entre novembro de 2004 e abril de 2008, 458 pacientes foram selecionados para o estudo. Todos os pacientes foram distribuídos aleatoriamente: 228 pacientes para o braço CT e 230 doentes para o braço CRT. Houve equilíbrio na distribuição dos pacientes quanto a características tumorais. Em ambos os braços, 22% e 37% dos pacientes eram estágios IB e II, respectivamente. Tipo intestinal estava presente em 163 pacientes (36%), e tipo difuso em 274 pacientes (60%). No braço CT, 75% dos pacientes concluíram e, no braço CRT, 82%.

Na primeira publicação do estudo com quatro anos de seguimento, 127 pacientes tiveram recaída ou óbito (CT 72; CRT 55). Na atualização, foram 141 pacientes com recaída ou óbito (CT 79; CRT 62) gerando para o tempo livre de doença HR 0.740 (95% CI, 0.520 - 1.050) $p = 0,922$. Entre os 141 pacientes com recaída, o tempo médio entre a recidiva e a morte foi o de oito meses. Após uma mediana de sete anos de seguimento, as probabilidades de sobrevida em cinco anos foram de 73% e 75% nos braços CT e CRT, respectivamente ($p = 0,484$). Mesmo após a atualização, o estudo não mostra ganho em sobrevida e em tempo livre de doença, quando se adiciona radioterapia ao tratamento.

Além dos dados de sobrevida e tempo livre de doença, a última publicação do ARTIST fez uma avaliação dos subgrupos²⁵, buscando outras variáveis que pudessem ser analisadas e apresentassem alguma relação com prognóstico ou com as modalidades de tratamento propostas. Essa análise sugeriu benefício do uso da radioterapia em pacientes que apresentavam extensa doença linfonodal ou tipo intestinal de Lauren. Em 396 pacientes com doença linfonodal em três anos de seguimento, houve diferença no tempo livre de doença com significância estatística entre os dois braços (72% em CT vs. 76% no braço CRT; $p = 0,04$). Da mesma forma, em 163 pacientes com tipo intestinal, em três anos os índices de tempo livre de doença foram 83% e 94% nos braços CT e CRT, respectivamente ($p = 0,01$).

Houve também uma tendência para melhora no tempo livre de doença em pacientes com doença avançada, submetidos à Rxt.

5.4 OUTRAS MODALIDADES

Apesar de não ser um tratamento adjuvante propriamente dito, o estudo MAGIC²⁶, que avalia o uso da quimioterapia perioperatória, foi de grande impacto no tratamento do câncer gástrico, em especial no ocidente, tornando-se protocolo em muitas instituições. Esse estudo randomizou 503 pacientes portadores de câncer gástrico em estágios II, III ou tumores da transição esôfago-gástrica (74% e 26%, respectivamente) em um grupo que realizou três ciclos de CT com cisplatina, epirubicina, e fluoracil (infusão contínua) antes e depois da cirurgia e outro grupo que realizou somente cirurgia.

As complicações pós-operatórias foram semelhantes nos dois braços. Sobrevida global e tempo livre de doença foram significativamente melhorados com a adição da CT perioperatória, visto que sobrevida em cinco anos aumentou de 23% para 36% com adição da CT. Embora 86% dos pacientes tivessem conseguido realizar toda a proposta de tratamento pré-operatória, apenas 42% dos pacientes completaram todo o planejamento no pré-operatório e pós-operatório. Nesse estudo, menos de 50% dos pacientes foram submetidos à linfadenectomia D2.

O estudo francês ACCORD-07/FFCD 9703 também estudou a modalidade perioperatória e relatou uma melhora da sobrevida global em cinco anos de 24% para 38% a favor CT perioperatória. Como no MAGIC, a maioria dos doentes completou o tratamento pré-operatório (87%), ao passo que menos da metade (48%) completou a CT pós-operatória.²⁷

6 DISCUSSÃO

Antes de entrarmos no tratamento adjuvante, é importante sabermos que a abordagem cirúrgica interfere diretamente em todo tratamento subsequente. Durante muitos anos, a extensão da LFD no câncer gástrico foi motivo de discussão e divergência principalmente entre o Ocidente e o Oriente. Isso se refletiu nos estudos de adjuvância da década de 1990 e 2000. Nesses estudos não havia uma padronização da LFD, sendo realizada, na maioria das vezes, uma cirurgia menor do que a recomendada hoje, gerando inúmeras críticas aos seus resultados. Hoje há maior uniformidade do tratamento cirúrgico, sendo a GST com LFD à D2 o tratamento mais aceito em todo o mundo, apesar de alguns *guidelines* ocidentais ainda conterem a linfadenectomia D1 como opção de tratamento.²⁸

O trabalho INT 0116¹⁷ foi um marco no tratamento adjuvante do câncer gástrico, estabelecendo, de forma indiscutível à época, a CRT como tratamento de eleição. O ganho de sobrevida (50% vs. 41% em favor do grupo CRT comparado com somente cirurgia) e tempo livre de doença (11% vs. 21% em favor do grupo CRT comparado com somente cirurgia) foram estatisticamente significantes. Outros estudos¹⁸⁻²⁰ retrospectivos também corroboraram os benefícios da CRT, tornando esta a modalidade de tratamento incontestado durante anos no ocidente. A crítica a esses estudos é justamente referente à cirurgia realizada, na qual mais da metade dos pacientes realizou uma linfadenectomia à D0, além do elevado índice de toxicidade observado.

Uma das mais recentes meta-análises foi relatado por Ohri et al.²⁹ e incluiu 13 ensaios clínicos com 2811 pacientes. Os resultados foram consistentes com os de meta-análises anteriores, sugerindo que a adição de radioterapia após a cirurgia (com ou sem CT) melhora a sobrevida global [$HR = 0,78 (0,70-0,86)$, $p < 0,001$]. Os estudos presentes nessa meta-análise apresentaram as mesmas críticas ao INT 0116, quanto à cirurgia realizada; portanto, seu resultado é esperado e não entra no mérito da LFD D2 “substituir” a Rxt. Esse mesmo estudo fez outra avaliação incluindo três estudos asiáticos mais recentes, que comparam CT adjuvante com a CRT adjuvante e, neste caso, também mostrou ganho no tempo livre de doença

para CRT [$HR = 0,77$ (0.91-0.65), $p = 0,002$], bem como em sobrevida global [$HR = 0,83$ (0,67-1,03), $p = 0,087$], embora este último sem significância estatística.

Conforme estabelecido pelo estudo holandês¹⁵, a linfadenectomia D2 reduz mortalidade, em comparação com a D1. Na análise de morte específica por câncer, podemos inferir que LFD a D2 tenha impacto ainda maior se comparada com uma LFD D0. Desse modo, surgiram novos questionamentos sobre o benefício da radioterapia em pacientes submetidos a uma abordagem cirúrgica com LFD à D2.

O câncer gástrico se comporta promovendo altas taxas de recidiva locorregional³⁰. Muitos se baseiam na teoria que o objetivo da LFD e da Rxt no tratamento do câncer gástrico é semelhante, ou seja, atua promovendo a redução dessa recorrência. Sendo assim, um paciente com uma correta LFD perderia o benefício do uso da Rxt. Com base nesta teoria, grandes estudos que avaliaram adjuvância no câncer gástrico após INT 0116 tendem a promover uma abordagem cirúrgica mais agressiva no que tange à LFD e priorizam o uso da CT exclusiva adjuvante visando a resultados semelhantes ou melhores que os da CRT, sem os efeitos tóxicos da Rxt.

No âmbito da CT exclusiva, o primeiro grande *trial* que não usou a Rxt foi MAGIC.²⁶ Apesar de ser um estudo que usa a modalidade perioperatória, seus resultados abriram precedente para o uso da quimioterapia exclusiva. Dois grandes *trials* que discutem o benefício da quimioterapia exclusiva adjuvante foram publicados nos últimos dez anos mostrando ótimos resultados.

O primeiro deles o ACTS-GC^{21,22}, realizado no Japão, já apresentava um desenho de estudo com quase a totalidade das cirurgias obedecendo às recomendações de uma ressecção à D2. A droga utilizada foi uma fluoropirimidina oral, S-1, e os resultados mostraram segurança e benefício tanto na sobrevida global quanto no tempo livre de doença, comparando-se com somente cirurgia. Seus ganhos comparados com o grupo somente cirurgia são maiores do que os encontrados no estudo INT 0166, apesar de ferramentas estatísticas diferentes.

Surgiu por meio deste estudo uma CT oral que apresentava bons resultados na adjuvância do câncer gástrico e com reduzidos efeitos colaterais para os grupos de pacientes estudados. O S1, por razões ainda não bem definidas, apesar de acreditar-se por razões biogenéticas, não foi bem tolerado pelos pacientes do Ocidente. Nenhum estudo conseguiu reproduzir os resultados do Oriente devido à elevada toxicidade causada pela droga. Desta forma, ainda era necessário um estudo para avaliar a CT exclusiva com outra combinação de drogas que também pudessem ser usadas no Ocidente.

O estudo CLASSIC²³ com um recrutamento de mais de 1.000 pacientes trouxe as primeiras respostas sobre o tema para o Ocidente. Apesar de também ser um estudo oriental, utilizou como drogas a capecitabina e a oxaliplatina, que são amplamente usados no Ocidente. Esse estudo possui a totalidade dos pacientes submetidos a uma GST com LFD à D2 e mostrou benefícios incontestáveis na sobrevida global e no tempo livre de doença no grupo CT em comparação com o grupo somente cirurgia, sendo 78% vs. 69% e 23% vs. 36%, respectivamente. Apesar dos bons resultados, ainda não havia nenhum estudo publicado que comparasse efetivamente as duas modalidades, CRT vs. CT e pudesse prever qual a real importância e aplicabilidade da Rxt no tratamento adjuvante do câncer gástrico.

O estudo ARTIST^{24,25} foi o primeiro ensaio clínico que comparou a CRT com CT exclusiva no tratamento adjuvante do câncer gástrico. É um estudo asiático que demonstrou que a CT pós-operatório, com ou sem Rxt concomitante, apresentou ótima tolerância no tratamento adjuvante do carcinoma gástrico. Os índices de adesão foram elevados ao longo do estudo, e o tratamento foi concluído, conforme previsto em 75% dos doentes no braço CT e 82% CRT. Este foi maior do que o índice de conclusão observado no estudo INT-0116 (63%). Além disso, as taxas de grau 3 e 4 de eventos adversos observados foram baixas em ambos os grupos de tratamento. Com isso, ficou evidente que a CT pós-operatória, sozinha ou com Rxt, concomitantemente era viável em pacientes com câncer gástrico após a ressecção D2.

Em geral, não houve diferença estatisticamente significativa em tempo livre de doença e sobrevida global com a adição de Rxt ao tratamento após ressecção D2 em três anos de seguimento. Uma nova publicação sobre o estudo em 2015 analisou subgrupos específicos visando buscar alguma diferença entre os dois braços. Nesta análise, foi observada uma melhora no tempo livre de doença nos pacientes submetidos à CRT em comparação com CT (72% em CT vs. 76% no braço CRT; $p = 0,04$) nos pacientes que apresentavam linfonodos comprometidos. Sugeriu também que em pacientes em estágios mais avançados a Rxt poderia trazer algum benefício.

No primeiro momento, este estudo corrobora a teoria de que a LFD D2, realizada em 100% dos pacientes, teria o mesmo efeito final que a Rxt, demonstrando não haver benefício do acréscimo dela na terapia adjuvante. Os dados da análise dos subgrupos, porém, levantam novamente a discussão do papel da Rxt pós-ressecção D2, trazendo indícios de que há benefícios de seu uso em determinados pacientes, especialmente os de alto risco para recidiva locorregional com acometimento linfonodal.

Em virtude desses resultados, iniciou-se um novo ensaio clínico, o ARTIST 2, ainda em andamento, que visa justamente avaliar a relevância da CRT comparada com somente CT adjuvante em pacientes que apresentem doença linfonodal. Esperamos que ele, nos próximos anos, traga mais dados para definir a importância da Rxt no tratamento adjuvante.

Um estudo chinês, o IMRT trial³¹, também comparou CRT com CT em pacientes submetidos à ressecção D2 e observou menor recidiva locorregional nos pacientes submetidos à CRT em comparação com CT (35% vs. 46%, respectivamente). Não houve diferença significativa em relação à sobrevida global.

Outro fator que deve ser analisado é a evolução da Rxt com os novos aparelhos e novas modalidades além da redução do campo de radiação. No estudo INT 0166, o campo de radiação era muito grande, pois devia cobrir toda a área onde continham os linfonodos que não foram ressecados. Quando a linfadenectomia D2 é realizada, pode-se reduzir esse campo, haja vista que a maioria das recidivas se dá na região

próxima da aorta.³² Todos esses fatores tendem a reduzir os efeitos colaterais da Rxt, principalmente os gastrointestinais.

7 CONCLUSÃO

A abordagem complementar à cirurgia do câncer gástrico é fundamental para melhorar a sobrevida e reduzir o tempo livre de doença. No Ocidente, nos últimos 20 anos, a CRT é considerada a principal modalidade adjuvante. Dados na literatura corroboram sua eficácia, tornando-a a melhor opção para pacientes submetidos à LFD inferior à D2. Seu uso após a ressecção D2 vem sendo questionado nos últimos anos, após a publicação de novos estudos.

A quimioterapia perioperatória em paciente com doença ressecável vem ganhando força nos últimos anos e se tornando uma importante ferramenta no tratamento do câncer gástrico em todo o mundo.

A comprovação de que a GST com LFD à D2 como a abordagem cirúrgica que proporciona as melhores chances de cura para o paciente portador de uma neoplasia gástrica, mesmo com sua maior morbidade em comparação com a D1 ou D0, trouxe questionamentos sobre o real benefício da Rxt, abrindo espaço para a CT exclusiva.

No Oriente, a prática da LFD à D2 é amplamente difundida há mais tempo que no ocidente, levando seus estudos a apresentar maior padronização para essa cirurgia, que hoje é considerada ideal. Isso gerou uma série de estudos com CT adjuvante exclusiva trazendo fortes evidências da viabilidade e segurança dessa modalidade de tratamento quando a LFD à D2 foi realizada, o que a tornou a modalidade de tratamento mais utilizada naquela região. Ela, a cada ano, vem difundindo e ganhando espaço no ocidente.

O uso da Rxt no tratamento adjuvante é a maior divergência entre o Ocidente e Oriente. Depois de ter sido publicada uma série de trabalhos orientais, seu uso se tornou cada vez mais questionável, porém a constatação de seu benefício em pacientes de risco para recorrência, principalmente com linfonodo positivo observado em um desses estudos, reacendeu a discussão. Há um estudo em andamento para análise CRT em comparação com CT em paciente com doença linfonodal, que pode no futuro trazer algumas resposta para esse questionamento.

Ainda se necessita de mais estudos para determinar qual sua real indicação de acordo com a abordagem cirúrgica realizada.

REFERÊNCIAS

- 1 PARKIN, D. M. **Epidemiology of cancer**: global patterns and trends. *Toxicol lett*, 1998, 102-103:227.
- 2 **ESTIMATIVA 2016**: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>>. Acesso em: 2 abr. 2016.
- 3 HAENSZEL, W. **Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the united state**. *J Natl Cancer Inst*, 1958, 21:213.
- 4 ZHU, A. L.; SONNENBERG, A. **Is gastric cancer again rising?** *J clin gastroenterol*, 2012, 46:804.
- 5 WATERHOUSE, J. et al. (EDS), cancer incidence in five continents. V. III, n. 15, larc scientific publication, **international agency for research on cancer**, Lyon, 1976.
- 6 WYNDER, E. L. et al. **An epidemiological investigation of gastric cancer**. *Cancer*, 1963, 16:1461.
- 7 CORREA, P. et al. **A model for gastric cancer epidemiology**. *Lancet*, 1975, 2:58.
- 8 CORREA, P. **Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--first american cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention**. *Cancer res*, 1992, 52:6735.
- 9 PIESSEN, G. et al. **Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation**. *Ann surg*, 2009; 250:878.
- 10 RIBEIRO, M. M. et al. **prognostic significance of lauren and ming classifications and other pathologic parameters in gastric carcinoma**. *Cancer*, 1981, 47:780.
- 11 WANEBO, H. J. et al. **Cancer of the stomach. a patient care study by the american college of surgeons**. *Ann surg*, 1993, 218:583.
- 12 MORGENSTERN, L. **The virchow-troisier node: a historical note**. *Am J Surg*, 1979, 138:703.
- 13 PIESLOR, P. C.; HEFTER, L. G. **Umbilical metastasis from prostatic carcinoma--sister joseph nodule**. *Urology*, 1986, 27:558.
- 14 GRAHAM, D. Y. et al. **Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma**. *Gastroenterology*, 1982, 82:228.

- 15 SONGUN, I. et al. **Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial.** *Lancet Oncol*, 2010, 11: 439-449.
- 16 **JAPANESE GASTRIC CÂNCER TREATMENT GUIDELINES 2010 (Ver.3)**
japanese gastric cancer association. *Gastric cancer*, 2011, jun,14(2):113-23.
- 17 MACDONALD, J. S. et al. **Chemotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.** *N Eng J Med*, 2001, 345:725-730..
- 18 DIKKEN, J. L. et al. **Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer.** *J Clin Oncol*, 2010, 28: 2430-2436.
- 19 KIM, S. et al. **An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63: 1279-1285.
- 20 KIM, S. et al. **Retrospective analysis of treatment outcomes after postoperative chemoradiotherapy in advanced gastric cancer.** *Radiat Oncol J*, 2011, 29: 252-259.
- 21 SAKURAMOTO, S. et al. **Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine.** *N Engl J Med*, 2007, 357: 1810-1820.
- 22 SASAKO, M. et al. **Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer.** *J Clin Oncol*, 2011, 29: 4387-4393.
- 23 BANG, Y. J. et al. **Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial.** *Lancet*, 2012, 379: 315-321.
- 24 LEE, J. 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, 30: 268-273.
- 25 PARK, S. H. et al. **Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses.** *J Clin Oncol*, 2015, Oct 1;33(28):3130-6.
- 26 CUNNINGHAM, D. et al. **Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer.** *N Engl J Med*, 2006, 355: 11-20.

27 YCHOU, M. et al. **Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial.** J Clin Oncol, 2011, 29: 1715-1721.

28 NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **NCCN Clinical practice guidelines in oncology.** Disponível em: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf>. Acesso em: 2 abr. 2016.

29 OHRI, N. et al. **Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis.** Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 86: 330-335.

30 YOO, C. H. et al. **Recurrence following curative resection for gastric carcinoma.** Br J Surg, 2000, 87: 236-242.

31 ZHU, W. G. et al. **A randomized, controlled, multicenter study comparing intensitymodulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection.** Radiother Oncol, 2012, 104: 361-366.

32 CHANG, J. S. et al. **Patterns of regional recurrence after curative D2 resection for stage III (N3) gastric cancer: implications for postoperative radiotherapy.** Radiother Oncol, 2012, 104: 367-373.

ANEXOS

ANEXO A – Classificação TNM do câncer gástrico

ESTÁGIO		DESCRIÇÃO
TX		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Sem evidência de tumor primário
Tis		Carcinoma <i>in situ</i> . Intra-epitelial sem invasão da lâmina própria
		Invasão da lâmina própria (muscular da mucosa ou submucosa)
T1	T1a	Invasão da muscular da mucosa
	T1b	Invasão da submucosa
T2		Invasão da muscular própria
T3		Penetração da subserosa sem invasão de peritônio visceral ou órgão adjacentes
		Invasão da serosa ou tecidos adjacentes
T4	T4a	Invasão da serosa
	T4b	Invasão de órgãos adjacentes

Categoria T, representa penetração do tumor na parede gástrica.

Fonte: Classificação TNM no câncer gástrico 7ª ed., 2010 (47).

ESTÁGIO		DESCRIÇÃO
NX		Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0		Sem envolvimento linfonodal
N1		1-2 linfonodos invadidos
N2		3-6 linfonodos invadidos
		7 linfonodos invadidos
N3	N3a	7 a 15 linfonodos invadidos
	N3b	> 15 linfonodos invadidos

Categoria N, representa comprometimento linfonodal.

Fonte: Classificação TNM no câncer gástrico 7ª ed., 2010 (47).

ESTÁGIO	DESCRIÇÃO
M0	Sem metástases à distância
M1	Com metástases à distância

Categoria M, representa a presença ou ausência de metástase à distância.

Fonte: Classificação TNM no câncer gástrico 7ª ed., 2010 (47).