

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**DESFECHOS CIRÚRGICOS E PROGNÓSTICO NO ADENOCARCINOMA
GÁSTRICO: COMPARAÇÃO ENTRE OS TUMORES PROXIMAIS E DISTAIS**

Dissertação de Mestrado Acadêmico

Laurence Bedin da Costa

Professor orientador Dr. Luis Fernando Moreira

Porto Alegre, outubro de 2016.

CIP - Catalogação na Publicação

da Costa, Laurence Bedin
DESFECHOS CIRÚRGICOS E PROGNÓSTICO NO
ADENOCARCINOMA GÁSTRICO: COMPARAÇÃO ENTRE OS TUMORES
PROXIMAIS E DISTAIS / Laurence Bedin da Costa. --
2016.
50 f.

Orientador: Luís Fernando Moreira.
Coorientador: Marcelo Garcia Toneto.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Ensino. 2. Pesquisa. 3. Adenocarcinoma
Gástrico. I. Moreira, Luís Fernando, orient. II.
Toneto, Marcelo Garcia, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Volter Romil Malgarin da Costa e Neusa Maria Bedin, responsáveis pela minha formação pessoal e profissional.

À minha esposa Maria Cláudia Guterres da Costa, pela paciência e incentivo para a conclusão desse projeto.

À professora Sídia Maria Callegari Jacques pelo prestimoso auxílio estatístico na análise dos dados.

Ao colega e amigo Dr. Marcelo Garcia Toneto, pelo estímulo e apoio com o material de pesquisa.

Aos amigos e colegas Dr. Jarcedy Machado Alves e Dra. Christina Campana Duarte pela confiança em mim depositada e oportunidades que me deram no início da minha jornada profissional.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Sobrevida média em cinco anos para o adenocarcinoma gástrico.....	07
Tabela 2 –	Classificação do câncer gástrico segundo Lauren e Organização Mundial de Saúde (OMS).....	11
Tabela 3 –	Categoria T do câncer gástrico segundo AJCC/TNM 2010	17
Tabela 4 –	Categoria N do câncer gástrico segundo AJCC/TNM 2010	18
Tabela 5 –	Categoria M do câncer gástrico segundo AJCC/TNM 2010	18
Tabela 6 –	Estadiamento do câncer gástrico segundo AJCC/TNM 2010	19
Tabela 7 –	Classificação das complicações cirúrgicas segundo Clavien-Dindo	20
Tabela 8 –	Características do adenocarcinoma gástrico conforme a localização da lesão no estômago	24
Tabela 9 –	Relação entre o tamanho do tumor primário e a sobrevida	25
Tabela 10 -	Estratificação das complicações cirúrgicas segundo Clavien-Dindo, por grupo	28
Tabela 11 –	Associação entre mortalidade e grau de diferenciação tumoral	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Curva de sobrevida para os tumores proximais e distais	30
Figura 2 –	Curva de sobrevida em relação à linfadenectomia empregada	36
Figura 3 –	Curva de sobrevida em relação à espessura da lesão (T)	41
Figura 4 -	Curva de sobrevida conforme o comprometimento linfonodal.....	42

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	05
2. REVISÃO DA LITERATURA	06
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER GÁSTRICO	06
2.2 O CÂNCER GÁSTRICO NO BRASIL	12
2.3 O CÂNCER GÁSTRICO EM NOSSO MEIO	13
3. HIPÓTESES CONCEITUAIS	14
4. OBJETIVOS	15
4.1 OBJETIVOS GERAIS	15
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
5. PACIENTES E MÉTODOS	16
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	22
7. ANÁLISE DOS RESULTADOS	23
8. DISCUSSÃO	31
9. CONCLUSÃO	43
10. REFERÊNCIAS	44

1. INTRODUÇÃO

O câncer gástrico, ainda que venha apresentando diminuição em sua incidência ao longo das últimas décadas, permanece relevante e colocado entre as patologias malignas mais comuns. Apresenta importante variação geográfica, com as mais altas taxas observadas na Ásia Oriental (Coréia do Sul, Japão e China), Europa Oriental e América do Sul, e as mais baixas na América do Norte e em partes do continente africano. Segundo dados do projeto Globocan(1) da Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano de 2012, houve quase um milhão de novos casos no mundo (952.000, ou 6,8% do total das neoplasias malignas), o que fez dele o quinto câncer em números absolutos, atrás dos de pulmão, mama, cólon retal e próstata, e o terceiro mais letal. A incidência para o Brasil ficou na ordem de 9,9 por 100.000 pessoas, com mortalidade estimada de 8,1 por 100.000.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para 2014, no Brasil, o câncer gástrico como o quarto mais incidente em homens (12.870 casos, 4,3% do total) e o sexto em mulheres (7.520 e 2,7%). Somando ambos os sexos, excluindo-se as neoplasias malignas de pele não melanoma, em nosso país, o estômago é o sexto órgão mais frequentemente acometido em casos de câncer(2).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia do câncer gástrico

O câncer gástrico vem apresentando declínio em sua incidência ao longo das últimas décadas. Há quarenta anos, o estômago era o órgão mais comum de acometimento por neoplasia maligna no mundo, entretanto, hoje é suplantado por pulmão, mama, colón reto e próstata. O câncer gástrico (excluindo-se o de origem na cárdia) tem uma preponderância masculina da ordem de 2/1 e é mais prevalente na raça negra e em baixo nível socioeconômico. Sua incidência aumenta com a idade e tem pico entre os 50 e os 70 anos (3,4). Quando acomete a cárdia, o perfil epidemiológico é diferente, com a raça branca sendo duas vezes mais acometida, e o sexo masculino é afetado cinco vezes mais do que o feminino(5).

Ainda que apresente queda em números absolutos, existe importante variação geográfica entre os países, com taxas de incidência de 65,9 (por 100.000) em homens na Coreia do Sul, até 7,9 (por 100.000) no Canadá. Esses números são reflexo principalmente da diferença na prevalência da infecção por *Helicobacter pylori*, principal agente implicado na gênese do adenocarcinoma gástrico(6).

Atualmente, cerca de 70% dos casos novos são diagnosticados em países em desenvolvimento, e três países orientais (China, Japão e Coreia do Sul) concentram 60% do total dessas neoplasias(7).

Embora seja a quinta neoplasia mais comum, é a terceira em número de mortalidade, respondendo por 8,8% do total das mortes por câncer. A sobrevida é variável e depende de múltiplos fatores, mas costuma ser pior para os tumores

proximais (cárdia e junção esofagogástrica) quando comparada à dos que acometem o antro-piloro(8). A sobrevida em cinco anos ainda é fortemente dependente do estágio clínico da neoplasia, variando de mais de 80% em estágios iniciais até cerca de 06% quando já apresenta disseminação metastática no momento do diagnóstico.

Tabela 1. Sobrevida média em cinco anos para o adenocarcinoma gástrico (9):

	Sobrevida em cinco anos (%)	Tempo médio de sobrevida (meses)
IA	82	ND
IB	69	150,7
IIA	60	102
IIB	42	48,2
IIIA	28	27,9
IIIB	18	19,1
IIIC	11	11,8
IV	6	9

O câncer gástrico tem etiologia multifatorial, resultado de uma combinação de fatores ambientais e alterações genéticas.

Mesmo com a evidência de uma curva decrescente na incidência, o número absoluto de casos permanece estável, em virtude da maior longevidade, e pode até mesmo aumentar, em razão do presumível aumento populacional(10). A variação entre os países tem múltiplas e variadas causas, que vão desde a melhor conservação dos alimentos e menor índice de tabagismo até o uso aumentado de antibióticos.

As alterações geográficas de incidência, em parte, podem ser explicadas pelas diferentes taxas de prevalência de infecção por *Helicobacter pylori*, agente infeccioso implicado em aproximadamente 75% dos adenocarcinomas gástricos de origem não cárdia. Tal microrganismo, uma bactéria gram-negativa, pode induzir uma sequência de gastrite, metaplasia intestinal e displasia, finalmente culminando no desenvolvimento de lesão cancerosa. Ele foi classificado pela OMS como carcinógeno do tipo 1 já no ano de 1994 (11), e tal implicação foi reforçada mais recentemente pela Agência Internacional de Pesquisa no Câncer Gástrico (IARC) (12), podendo aumentar em seis vezes o risco de uma pessoa vir a desenvolver a doença se estiver colonizada (13). Estima-se que quase a metade da população mundial esteja infectada, entretanto, a maioria é assintomática, e aproximadamente 1-3% irão desenvolver câncer (14,15,16). Sua erradicação é considerada medida de prevenção primária desse tipo de câncer, parecendo ainda ter maior impacto se praticada precocemente, antes dos 30 anos de idade (17).

O tabagismo é um importante fator comportamental associado ao aumento da chance de desenvolvimento de câncer do estômago, com o risco sendo 60% maior em homens e 20% maior em mulheres, em comparação com seus pares que nunca foram expostos ao fumo (18), além de também potencializar o efeito carcinogênico de *H. pylori* (19).

Ainda, o maior consumo de alimentos salgados e defumados também é um fator etiológico conhecido do câncer gástrico, juntamente com sobrepeso e obesidade (20,21). A ingestão de álcool já teve seu papel questionado como fator causal, mas meta-análise recente apontou que o álcool, quando em grande quantidade, tem associação positiva com o aparecimento da doença (22). Por outro lado, a ingestão regular de frutas e vegetais, associada a modificações do estilo de

vida e emprego de hábitos saudáveis, parece ser uma forma mais fácil de promover a redução tanto da incidência quanto da mortalidade por essa neoplasia (23).

Em cerca de 80 a 90% dos casos, o câncer gástrico ocorre de forma esporádica, e os 10 a 20% restantes podem ter algum componente familiar envolvido (24), com o risco de desenvolver a doença elevado em duas a três vezes nos parentes de primeiro grau (25). Várias síndromes de câncer hereditário trazem consigo o aumento do risco de desenvolvimento de neoplasia gástrica, tanto do tipo difuso quanto do intestinal. Entre elas, estão as síndromes de Lynch, de Peutz-Jeghers, Li-Fraumeni, polipose adenomatosa familiar (PAF) e Cowden. O risco ao longo da vida é bastante variado, mas em geral baixo. A primeira implicação de alteração genética na etiologia do câncer gástrico foi apontada por Guilford em 1998 ao estudar uma família neozelandesa de etnia Maori (26). Seu trabalho demonstrou uma mutação afetando o gene CDH1 que resultava em perda de função da proteína de adesão E-caderina, importante na manutenção da integridade do epitélio.

A maioria absoluta dos casos de câncer gástrico é de adenocarcinomas do tipo intestinal, ligados a infecção crônica por *Helicobacter pylori*. Entretanto, 1% a 3% dos casos são reconhecidos como câncer gástrico difuso hereditário (DHGC) (27). Ao contrário da variante esporádica, que é mais comum em faixas etárias mais altas e é preferentemente do subtipo intestinal, a forma hereditária está associada a tumores de alteração estrutural difusa e costuma incidir mais precocemente na vida. Sua taxa de detecção chega a 50% em famílias com dois casos de câncer gástrico em parentes de primeiro grau quando ao menos um diagnóstico é de câncer difuso feito antes dos 50 anos ou três ou mais do mesmo subtipo em qualquer idade (28). Os critérios anteriores foram propostos pelo

International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) e devem ser preenchidos para que um caso seja classificado como pertencente ao grupo de câncer gástrico difuso hereditário (DHGC) . O risco ao longo da vida é cumulativo, chegando a 80% na nona década, com média de idade ao diagnóstico de 40 anos. Acrescente-se ainda que mulheres portadoras de mutação no CDH1 têm risco aumentado de outros tumores, como carcinoma lobular de mama (29, 30).

Aproximadamente 95% dos casos de câncer de estômago são adenocarcinomas, e a classificação histológica da lesão tem importância no curso do desenvolvimento da doença. Lauren (31), em 1965, foi quem primeiro propôs separar o câncer gástrico em dois tipos distintos (intestinal e difuso), com revisões posteriores sugerindo o acréscimo de um terceiro (indeterminado). Seus critérios são ainda hoje amplamente utilizados, embora não haja consenso se apresentam algum valor prático em termos de previsibilidade de evolução da doença e/ou de seu prognóstico. Alguns trabalhos sugerem que pode até mesmo ter fator prognóstico independente, com a histologia difusa associada a um pior resultado final (32).

A OMS classifica os tumores gástricos de uma forma mais ampla, pois, além de incluir os adenocarcinomas e suas variantes, também relata outros tipos histológicos menos comuns.

Tabela 2. Classificação do câncer gástrico segundo Lauren e Organização Mundial de Saúde:

Classificação de Lauren (1965)	Classificação da Organização Mundial de Saúde (2010)
Tipo intestinal	Adenocarcinoma papilar Adenocarcinoma tubular Adenocarcinoma mucinoso
Tipo difuso	Carcinoma com células em anel de sinete e outros carcinomas pobremente adesivos
Tipo indeterminado	Carcinoma misto Carcinoma adenoescamoso Carcinoma de células escamosas Adenocarcinoma hepatoide Carcinoma com estroma linfoide Coriocarcinoma Carcinossarcoma Carcinoma de células parietais Tumor rabdoide maligno Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma de células de Paneth Carcinoma indiferenciado Carcinoma misto adenoneuroendócrino Tumor do seio endodérmico Carcinoma embrionário Tumor gástrico puro “yolk sac” Adenocarcinoma oncocítico

2.2 O câncer gástrico no Brasil

No Brasil, a incidência do câncer de estômago parece seguir a tendência mundial de queda em números absolutos, mas ele ainda persiste entre as principais neoplasias malignas, sendo a quarta mais comum em homens e a sexta em mulheres. Nosso país, a exemplo dos demais, mostra variação geográfica quanto ao acometimento do câncer gástrico, sendo (segundo dados do Instituto Nacional do Câncer) este o quinto mais comum tanto em homens quanto em mulheres na região sudeste, o segundo em homens e terceiro em mulheres na região nordeste, e o quarto em homens e o sexto em mulheres no sul.

O Brasil, a exemplo de diversos outros países, como Japão, Estados Unidos, China, Rússia, Itália e Coreia do Sul, mostrou declínio nas taxas de incidência e de mortalidade por essa patologia ao longo dos últimos 30 anos (33). Um estudo local indicou queda na incidência, evidenciada por menor número de internações hospitalares pela doença em 2010 em comparação com o ano de 2005 (9,2/100.000 no último período contra 10,4/100.000 do primeiro). Entretanto, a taxa de letalidade da doença foi maior em 2010 (18,8%) do que em 2005 (17%) (34).

Quanto à localização do acometimento no órgão, também parece haver a tendência de aumento das lesões proximais, embora não na mesma proporção evidenciada em outros países (35).

2.3 O câncer gástrico em nosso meio

O estado do Rio Grande do Sul (RS) teve estimados, para o ano de 2014, 14,30 casos por 100.000 homens e 8,43 casos por 100.000 mulheres. Esses números são semelhantes aos observados nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro, maiores do que os da Bahia e Alagoas e menores do que os do Ceará e Espírito Santo (dados do INCA).

O perfil epidemiológico da neoplasia no nosso meio não difere muito do quadro visto em outros locais de incidência semelhante da patologia. Um estudo retrospectivo (36) que envolveu a análise de mais de 300 casos de adenocarcinoma gástrico tratados em um centro terciário mostrou preponderância masculina (2/1) e média de idade em torno de 60 anos. A histologia do tipo intestinal foi a mais encontrada, embora o tipo difuso tenha aumentado significativamente ao longo do período de 25 anos de análise. A localização distal (antro-piloro) foi seis vezes mais frequente do que a proximal, e não se detectou aumento no surgimento de lesões nessa localização durante o passar dos anos, ao contrário de vários relatos da literatura que apontam essa tendência (37,38).

3. HIPÓTESES CONCEITUAIS

3.1 Características clínico-patológicas e desfechos oncológicos não são diferentes em pacientes com tumores gástricos distais quando comparados a pacientes com tumores gástricos proximais.

3.2 Características clínico-patológicas e desfechos oncológicos de amostra local de pacientes com tumores gástricos distais e proximais não são diferentes dos reportados na literatura ocidental.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos Gerais

Determinar as características clínico-patológicas e de desfecho oncológico em pacientes com tumores gástricos proximais e distais.

4.2 Objetivos Específicos

4.2.1 Comparar as características clínico-cirúrgicas entre os adenocarcinomas gástricos proximais e distais.

4.2.2 Comparar o comportamento patológico desses tumores quanto ao grau de diferenciação celular, estágio clínico na apresentação e presença de metástases à distância.

4.2.3 Comparar os desfechos oncológicos analisando a sobrevida global entre os dois grupos.

5. PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo de coorte histórica que incluiu todos os casos de adenocarcinoma gástricos submetidos ou não a ressecção cirúrgica rotineira ou de emergência no Hospital São Lucas da PUCRS, em Porto Alegre (RS), no período compreendido entre os meses de janeiro de 2000 e dezembro de 2013, salvo os que, por alguma razão, não preencheram os critérios de inclusão detalhados a seguir.

Um total de 293 casos foi levantado (209 de tumores distais, 69 proximais e 15 de localização indeterminada) mediante revisão dos prontuários junto ao Serviço de Arquivo Médico (SAME) do hospital envolvido. Foram excluídos os casos de tumores originários da região da cárdia gástrica e todos aqueles em que não foi possível coletar informações mínimas relevantes ao estudo por ocasião da revisão.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: “G1”, que englobou aqueles com tumores proximais, e “G2”, formado pelos portadores de tumores distais.

O tempo de internação (determinado em dias) foi considerado desde a data da admissão hospitalar para o tratamento da doença até a alta do paciente, salvo em caso de óbito nosocomial, quando esta data foi então considerada.

A localização do tumor no estômago foi definida por análises do laudo anatomopatológico, descrição cirúrgica e laudo endoscópico pré-operatório.

A alocação da neoplasia como “proximal” ou “distal” seguiu critérios da Associação Japonesa de Câncer Gástrico (39), considerando-se todos os tumores

de terço superior e aqueles de terço médio alto do corpo como “proximais” e os de antro-piloro e corpo baixo como “distais”.

O estadiamento seguiu a sétima edição do manual do American Joint Committee on Cancer (TNM, AJCC 2010) (40).

Tabela 3. Categoria T do câncer gástrico segundo AJCC/TNM 2010:

Invasão do tumor na parede gástrica (categoria T)	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria.
T1	Tumor invade a lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa.
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa.
T1b	Tumor invade a submucosa.
T2	Tumor invade a muscular própria.
T3	Tumor penetra o tecido conjuntivo da subserosa sem invadir o peritônio visceral ou estruturas adjacentes. Também inclui tumores com extensão para dentro dos ligamentos gastrocólico ou gastro-hepático, ou para dentro do pequeno omento, sem perfuração do peritônio visceral cobrindo essas estruturas.
T4	Tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes.
T4a	Tumor invade a serosa (peritônio visceral).
T4b	Tumor invade estruturas adjacentes, como baço, cólon transverso, fígado, diafragma, pâncreas, parede abdominal, glândula adrenal, rim, intestino delgado e retroperitônio.

Tabela 4. Categoria N do câncer gástrico segundo AJCC/TNM 2010:

Invasão linfonodal (categoria N)	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Sem metástases em linfonodos regionais.
N1	Metástases em 1 a 2 linfonodos regionais.
N2	Metástases em 3 a 6 linfonodos regionais.
N3	Metástases em 7 ou mais linfonodos regionais.
N3a	Metástases entre 7 e 15 linfonodos regionais.
N3b	Metástases em mais de 15 linfonodos regionais.

Tabela 5. Categoria M do câncer gástrico segundo AJCC/TNM 2010:

Metástases à distância (categoria M)	
M0	Sem metástases à distância.
M1	Com metástases à distância.

Tabela 6. Estadiamento do câncer gástrico segundo AJCC/TNM 2010:

Estadiamento do Adenocarcinoma Gástrico			
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio IA	T1	N0	M0
Estágio IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Estágio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Estágio IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Estágio IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Estágio IIIB	T4b	N0 ou N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Estágio IIIC	T4b	N2 ou N3	M0
	T4a	N3	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

As complicações cirúrgicas pós-operatórias foram classificadas de acordo com o sistema proposto por Clavien em 1992 e reformulado por Dindo em 2004, excluindo as complicações ocorridas após a alta hospitalar (41).

Tabela 7. Classificação das complicações cirúrgicas segundo Clavien-Dindo:

Classificação das complicações cirúrgicas	
Grau	Definição
Grau I	Qualquer desvio do curso pós-operatório normal, sem necessidade de tratamento farmacológico ou intervenção cirúrgica, radiológica ou endoscópica. Regimes terapêuticos permitidos são: drogas antieméticas, antipiréticas, analgésicas, diuréticas, eletrólitos e fisioterapia. Inclui também infecção de ferida tratada à beira do leito.
Grau II	Necessita uso de drogas outras que não as listadas na categoria anterior. Uso de transfusão de sangue e derivados e nutrição parenteral.
Grau III	Necessitando intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica.
Grau IIIa	Intervenção sem necessidade de anestesia geral.
Grau IIIb	Intervenção com necessidade de anestesia geral.
Grau IV	Complicação com risco de vida (incluindo aquelas afetando o SNC*) que necessite manejo em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).
Grau IVa	Disfunção de um único órgão (inclui diálise).
Grau IVb	Disfunção de múltiplos órgãos.
Grau V	Morte do paciente
Sufixo “d”	Se o paciente sofre uma complicação no momento da alta, o sufixo “d” é acrescentado (de “disabilidade”) ao respectivo grau da complicação. Esse rótulo indica a necessidade de acompanhamento futuro para avaliar o resultado. *Hemorragia cerebral, acidente vascular isquêmico, hemorragia subaracnoidea. Não inclui ataque isquêmico transitório.

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240: 205–213.

Avaliou-se a importância da profundidade de penetração do tumor primário na parede gástrica e sua relação com a sobrevida, comparando-se as lesões que comprometiam toda a espessura da parede (T4) com aquelas com envolvimento da camada muscular e além desta, porém sem invasão da serosa (T2/T3). Estudou-se, ainda, o estado do comprometimento linfonodal e a sua associação com a penetração da neoplasia na parede gástrica e com a mortalidade.

Foi feita, por fim, uma análise de sobrevivência multivariada, considerando os fatores: local do tumor, categorias “T4”, “N3” e linfadenectomia empregada.

Para verificação da mortalidade, além da revisão de prontuários, foi utilizado o Núcleo de Informações em Saúde, da Secretaria Estadual da Saúde do estado do Rio Grande do Sul.

Considerando-se que a coleta de dados retrospectivamente foi baseada na revisão de prontuários eletrônicos e físicos, julgou-se desnecessária a utilização de termo de consentimento, sendo utilizado apenas o termo de compromisso para utilização de dados de prontuário.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos serão descritos usando-se média \pm desvio padrão, ou mediana e valores mínimo e máximo, conforme a distribuição da variável. Os dados qualitativos serão descritos utilizando-se frequências absolutas e percentual.

Para a comparação entre os casos proximais e distais, foram usados os testes de Wilcoxon-Mann-Whitney, e qui-quadrado para as variáveis quantitativas e categóricas, respectivamente; em ambos os casos, foi obtido o valor-P exato.

Para a comparação da sobrevida entre os pacientes com tumores proximais e distais, foi usada uma regressão de Cox, e as curvas de sobrevida foram desenhadas empregando-se o método de Kaplan-Meier.

As análises foram feitas com o programa PASW Statistics (ex-SPSS) versão 18 (<http://www-01.ibm.com/software/analytics/spss/>).

Em todas as comparações, o valor-P limite para a significância estatística foi 0,05.

7. ANÁLISE DOS RESULTADOS

Um total de 293 pacientes foi estudado, dos quais 188 (64%) eram do sexo masculino e 105 (36%), do sexo feminino. De início, em quinze casos, não foi possível classificar a lesão como sendo de origem proximal ou distal pelos critérios empregados (cinco deles constavam como portadores de neoplasias difusas, quatro como recidiva em boca anastomótica, e outros seis sem dados precisos no prontuário médico que permitissem uma alocação confiável). Após essa primeira análise, de um total restante de 278 pacientes, 69 (24,8%) apresentavam tumores proximais, e 209 (75,2%), distais.

A Tabela 8 apresenta as características clínico-patológicas desses pacientes.

Tabela 8. Características clínico-patológicas do adenocarcinoma gástrico, conforme a localização da lesão no estômago.

Local Tumor	Proximal	Distal	Valor p
	N= 69 (24,8%)	N= 209 (75,2%)	
Sexo			
Masc.	40 (58%)	139 (66,5%)	0,246
Fem.	29 (42%)	70 (33,5%)	
Idade (a)	64,6	65,3	0,635
Tempo internação (média ± DP, em dias)	20,4 ± 18,3	18,6 ± 14,9	0,577
Tamanho lesão (mediana e variação, em cm)	7,2 (0,4 – 18,0)	4,6 (0,4 – 14,3)	<0,001
Número de linfonodos ressecados (mediana e variação)	20,5 (0 – 47)	13,0 (0 – 84)	<0,001
Número de linfonodos positivos (mediana e variação)	4,0 (0 – 46)	2,0 (0 – 40)	0,038
Tempo metástase (mediana e variação, em meses)	27,0 (18 - 62)	13,0 (0- 42)	0,037
Estádio clínico			
0	0 (0%)	1 (0,5%)	0,168
1A	9 (13,4%)	27 (13,7%)	
1B	2 (3%)	14 (7,1%)	
2A	2 (3%)	13 (6,6%)	
2B	7 (10,4%)	27 (13,7%)	
3A	4 (6%)	11 (5,6%)	
3B	7 (10,4%)	23 (11,7%)	
3C	25 (37,3%)	37 (18,8%)	
4	11 (16,4%)	44 (22,3%)	
Grau tumor			
Bem difer (1)	2 (3,6%)	7 (4,5%)	0,038
Mod difer (2)	16 (28,6%)	74 (47,1%)	
Pou difer (3)	38 (67,9%)	76 (48,4%)	
Subtipo (Lauren)			
Intest (1)	15 (25,4%)	51 (29,8%)	0,625
Difuso (2)	29 (49,2%)	67 (39,2%)	
Misto (3)	7 (11,9%)	25 (14,6%)	
Indeter (4)	8 (13,6%)	28 (16,4%)	
Linfadenectomia			
D0	12 (20%)	64 (37,4%)	0,002
D1	21 (35%)	71 (41,5%)	
D2	26 (43,3%)	36 (21,1%)	
Dx	1 (1,7%)	0 (0%)	
Quimio Adjuvante			
Não	23 (74,2%)	74 (67,9%)	0,661
Sim	8 (25,8%)	35 (32,1%)	
Radioterapia			
Não	22 (73,3%)	80 (74,1%)	1,000
Sim	8 (26,7%)	28 (25,9%)	
Óbito	44	130	0,661
Não	14 (31,8%)	45 (34,6%)	
Sim	30 (68,2%)	85 (65,4%)	

O sexo masculino abrigou 179 (64,4%) casos (40 proximais e 139 distais), enquanto que 99 (35,6%) pacientes eram do sexo feminino (29 proximais e 70 distais).

A idade média dos pacientes não diferiu entre os dois grupos, sendo de 64,6 anos para o grupo dos tumores proximais e de 65,3 anos para os distais. O tempo de internação também foi semelhante, com média de 20,4 dias para os proximais e de 18,6 dias para os distais.

Quanto ao tamanho da lesão, a média para as proximais foi de 7,4 cm, enquanto que para os tumores distais foi de 5 cm. Avaliando-se a relação do tamanho do tumor com a mortalidade, observou-se que os pacientes com lesões maiores do que 8 cm viveram significativamente menos ($p < 0,001$) em relação aos que tinham neoplasias menores do que 5 cm e entre 5 e 8 cm.

Tabela 9. Relação entre o tamanho do tumor primário e sobrevivência (n=174):

Tamanho do tumor	Número pacientes	Sobrevida meses (Me)	Óbitos	Valor "p"
< 5cm	66	50	36 (54,5%)	P<0,001
5-8cm	43	28	24 (55,8%)	
>8cm	65	6	55 (84,6%)	

Me (mediana)

Em relação aos dados patológicos, segundo critérios do TNM, mais da metade das lesões comprometia a serosa (T4), e tumores precoces perfizeram 13,7% do total. O acometimento linfonodal (N) mostrou que 33% dos casos eram N0, e um número de 15,8% dos casos não pôde ser avaliado (Nx). Quase 20% dos pacientes no total já apresentavam metástases à distância (M1) quando avaliados pela primeira vez.

Os pacientes com tumores “T4” cursaram com piores resultados, e a probabilidade de estarem vivos em cinco anos foi de 32,2% (+-10,6%;n=84), enquanto que, para aqueles “T2/T3” analisados conjuntamente, foi de 47,6% (+-22,3%;n=24). Isoladamente, os pacientes com lesões “T4” tiveram sobrevida mediana de 20,6 meses, enquanto que, para os com “T2/T3”, foi de 54,2 meses. Essa diferença observada não foi estatisticamente significativa ($p=0,146$).

Analisando-se o estado do comprometimento ganglionar, a probabilidade de que os casos “N1” estivessem vivos em cinco anos era de 48,0% (+-21,6%; n=26), ao passo que os “N2” apresentavam 37,5% (+-21,6%; n=24) e os “N3”, 23,0% (+-14,3%; n=36), resultados que não foram significativos ($p=0,106$).

O número de linfonodos ressecados variou grandemente: nos proximais, de 0 até 47, com média de 21,6; nos distais, de 0 a 84, com média de 15,8 ($p<0,001$).

Quanto aos gânglios positivos, o maior número nos proximais foi de 46, com média de 7,4, ao passo que nos distais foi de 40, com média de 4,4 ($p=0,03$).

Quanto ao tempo (meses) até o surgimento de metástases, a média foi de 35,6 para os tumores proximais e de 15,2 para os distais ($p=0,03$).

O estadiamento clínico seguiu as diretrizes da 7^o edição AJCC e mostrou distribuição semelhante entre as duas populações do estudo, sendo que mais da metade dos pacientes em ambos os grupos se apresentavam com doença avançada, e 22,3% dos distais e 16,4% dos proximais já tinham evidências de disseminação metastática à distância por ocasião do diagnóstico.

Os tumores foram classificados quanto ao grau de diferenciação celular em G1, G2 e G3, correspondentes a bem diferenciados, moderadamente diferenciados e indiferenciados, respectivamente. O tipo indiferenciado foi o mais prevalente, tanto para os tumores proximais quanto para os distais, respondendo por 68% dos casos nos primeiros e por 48,4% nos últimos.

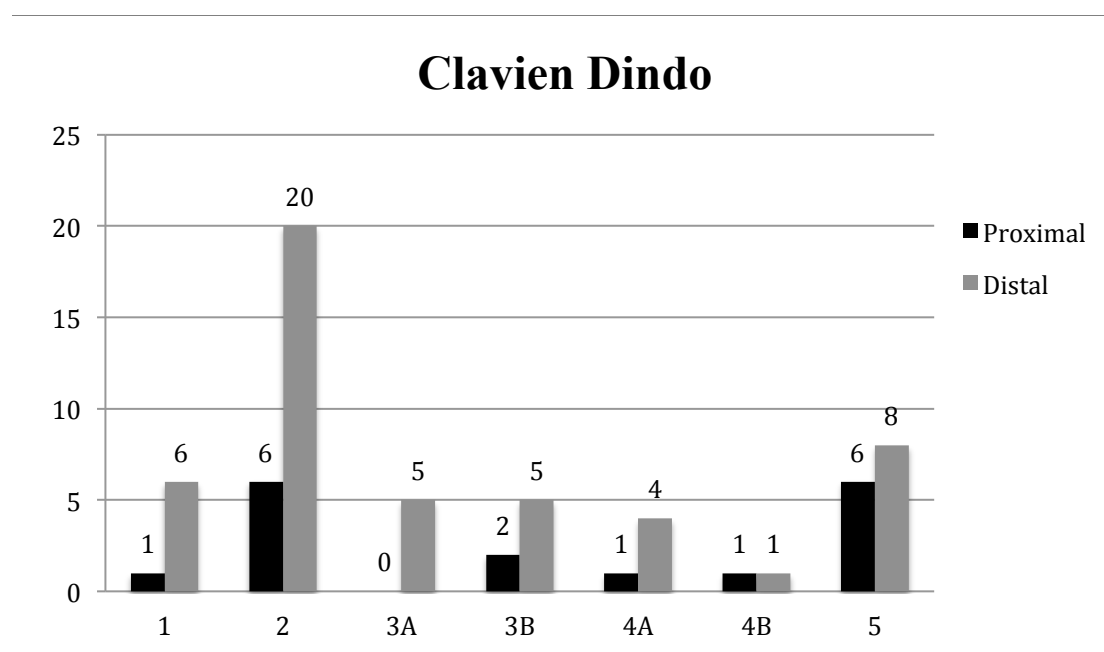
Em relação ao subtipo histológico, segundo critérios de Lauren, houve classificação em intestinal, difuso, misto e indeterminado. Em ambos os locais (proximal e distal), o subtipo difuso prevaleceu, com maior expressão nos proximais.

Macroscopicamente, os tumores foram classificados segundo classificação original proposta por Bormann (42); tanto nos proximais quanto nos distais, o subtipo mais encontrado foi Bormann III. Houve mais prevalência da variante IV, que denota patologia mais agressiva, nos tumores proximais. Ainda, 16% dos tumores distais eram precoces, contra 10,7% dos proximais.

A linfadenectomia utilizada nas ressecções evidenciou que mais da metade das cirurgias para lesões proximais empregaram dissecação menor do que D2, ainda que no total esta tenha sido a mais empregada nesses casos, em 43,3% das vezes. A linfadenectomia mais frequentemente empregada para as ressecções de lesões distais foi a D1, em 41,5% dos casos.

A taxa de complicações pós-operatórias foi analisada segundo critérios propostos por Clavien em 1992 e revisados por Dindo em 2004. Da população em estudo, 30% dos pacientes apresentaram intercorrências no pós-operatório. A complicação mais comum foi a infecção de via aérea baixa (BCP), que ocorreu em 14% dos pacientes, seguida por fístula (8%), sepse (3,8%) e infecção de ferida operatória (2,8%). A taxa de óbito intra-hospitalar (Clavien Dindo V) foi de 5%. Todas as complicações e a estratificação segundo critérios dos autores estão detalhadas na tabela a seguir.

Tabela 10. Estratificação das complicações cirúrgicas segundo Clavien-Dindo, por grupo:



Estudou-se também o emprego de tratamentos outros que não a cirurgia, ainda que essa análise tenha sido prejudicada por falta de dados consistentes para esse fim na revisão retrospectiva (“missing” próximo a 50% para esses resultados). Quimioterapia neoadjuvante foi empregada em 3,5% dos casos, e 30,7% dos pacientes receberam tratamento quimioterápico em regime adjuvante.

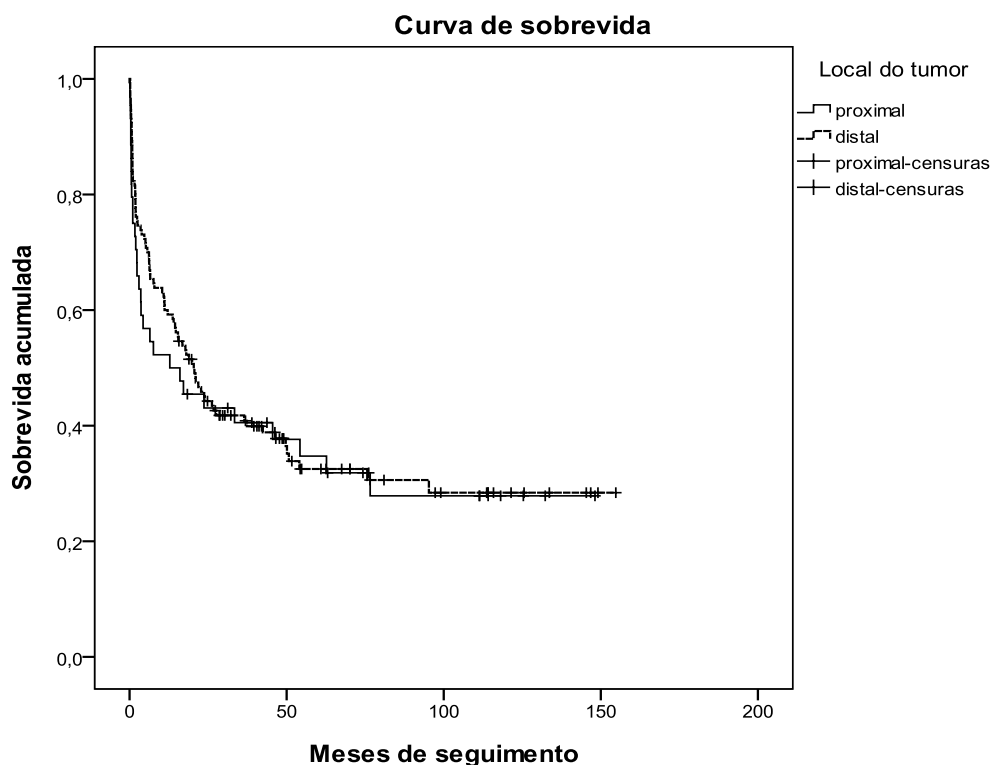
Radioterapia (adjuvante) foi empregada em 26% dos casos, via de regra, associada com quimioterapia. Ainda, 15% dos pacientes com doença avançada receberam quimioterapia com fins paliativos.

No acompanhamento da evolução dos pacientes pós-tratamento inicial, próximo de $\frac{1}{4}$ do total apresentou recidiva, sendo as mais comuns na forma de carcinomatose peritoneal e implantes hepáticos.

Na análise de sobrevivência (n=98), observou-se que, ajustand-se pelo número total de linfonodos, tamanho do tumor, tamanho da margem e linfadenectomia empregada, houve uma associação positiva entre o número de linfonodos comprometidos e a mortalidade (p=0,007).

Do total inicial de 293 pacientes, apenas de 174 foi possível coletar dados completos que possibilitassem análise de sobrevivência, e essa amostragem incluiu 44 com tumores proximais e 130 com lesões distais. Dos 44 casos do primeiro grupo, houve 30 (68,2%) mortes ao longo do período do estudo, e 14 pacientes (31,8%) permaneciam vivos ao final da análise. Entre aqueles 130 com tumores distais, 85 (65,4%) foram a óbito e os 45 (34,6%) restantes constavam como vivos após o término da pesquisa. A mortalidade geral incluindo todos os pacientes foi de 66,1%. Não houve diferença estatística quanto à mortalidade entre os pacientes do grupo 1 (com tumores proximais) e os do grupo 2 (com tumores distais) (p=0,661).

Figura 1. Curva de sobrevida para os tumores proximais e distais:



Em números absolutos, 28 pacientes com lesões proximais foram a óbito no período de até cinco anos; para 11 deles (39%), o óbito ocorreu em menos de 30 dias do tratamento inicial. Em outros cinco casos (18%), houve óbito entre 30 e 90 dias. Nos pacientes com lesões distais, 83 morreram em até cinco anos, sendo que em 22 (27%) o evento fatal se deu no primeiro mês e em 10 (12%) no período entre 30 e 90 dias. Assim, 57% dos óbitos em pacientes com tumores proximais ocorreram antes do término do terceiro mês de tratamento, e 39% das fatalidades no grupo dos tumores distais foram verificados no mesmo período. Em apenas dois casos de cada grupo, o óbito ocorreu após os 60 meses de acompanhamento.

8. DISCUSSÃO

Analisar os resultados de qualquer trabalho sobre câncer gástrico requer cautela, visto que inúmeros fatores concorrem para o desfecho final e existe muita variação na forma como essa doença é abordada, não apenas entre os diferentes países (notadamente o manejo “oriental” versus “ocidental”), mas também dentro de um mesmo país e até mesmo entre diferentes profissionais de uma mesma instituição. As diferenças são inúmeras e vão desde o tratamento cirúrgico e a linfadenectomia até os regimes de quimioterapia e radioterapia, tanto em neoadjuvância quanto posteriormente à cirurgia.

Em nosso trabalho, houve problemas na coleta dos dados, sobretudo daqueles casos com diagnóstico firmado há mais tempo, na primeira metade da década passada. Uma das explicações para isso é que, naquela época, o sistema de prontuários dos pacientes não era informatizado, e algumas informações relevantes não conseguiram ser resgatadas ao examinarem-se os registros do arquivo médico do hospital.

A característica de assistência da própria instituição traz consigo particularidades que, aliadas às expostas acima, comprometeram de alguma forma a coleta dos dados. Como além de pacientes oriundos do sistema público de saúde o hospital também atende à demanda privada, muitas vezes não se obteve a completude das informações desses casos, pois a investigação diagnóstica e mesmo toda a história pertinente ao caso eram realizadas fora do âmbito hospitalar. Assim, as análises que julgamos importante efetuar no desenrolar do estudo apresentam um “n” diferente no cálculo final, o que, especula-se, acabou muitas vezes

comprometendo a significância do resultado encontrado, pela conseqüente redução do tamanho da amostra.

Sabe-se que a agressividade do adenocarcinoma gástrico é dependente de uma série de fatores; dentre eles, destacam-se a profundidade de invasão da lesão na parede gástrica e o comprometimento linfonodal, que são os dois mais importantes em estimar o prognóstico e guiar as estratégias no seu manejo (43,44). Isoladamente, a disseminação metastática para os linfonodos é o fator prognóstico independente mais importante para predizer a sobrevida (45,46).

Em pacientes com alguns tipos de câncer, como mama e pulmão, a dimensão da lesão é um importante determinante da agressividade da doença, entretanto, o valor prognóstico do tamanho do tumor no câncer gástrico permanece controverso (47). Alguns autores demonstraram que ele pode ser um fator prognóstico independente (48,49).

Em nossos pacientes, aqueles com tumores proximais tiveram, na média, lesões maiores (7,4 cm) em comparação com as do grupo portador de tumores distais (5 cm). Para fins de estudo, agrupamos as neoplasias conforme o tamanho da lesão em três categorias (<5 cm, entre 5 e 8 cm, e maiores do que 8 cm). A mortalidade foi maior no grupo com lesões acima de 8 cm de diâmetro, que apresentou sobrevida mediana de 6,1 meses, versus 50 meses naqueles com as menores lesões e de 28 meses no grupo intermediário ($p < 0,001$).

Os tumores maiores de 8 cm, além de estarem associados com uma mortalidade mais elevada, levaram ao óbito num período de tempo mais curto, sendo que 81,5% dos pacientes nesse grupo faleceram antes de 60 meses, contra

53,5% e 53% daqueles com lesões entre 5-8 cm e do grupo com neoplasias menores do que 5 cm, respectivamente.

Ao analisar se os tumores maiores do que 8 cm diferiam na proporção de óbitos com relação a estarem localizados no estômago proximal ou distal, viu-se que não houve essa associação, com a sobrevida sendo a mesma para os dois grupos ($p=0,683$).

A classificação histopatológica quanto ao grau de diferenciação dos tumores gástricos em “bem” (G1), “moderadamente” (G2), ou “pouco” (G3) diferenciados parece ter importância no curso da doença, visto que, quanto menos diferenciado for o componente celular, mais agressiva e invasiva tenderá a ser a neoplasia, com maior profundidade de invasão na parede do estômago, propensão ao comprometimento linfonodal e disseminação metastática, cursando, assim, com pior prognóstico (50,51,52). Em nosso trabalho, 54% dos tumores eram pouco diferenciados, 42% eram moderadamente diferenciados e apenas 4% eram bem diferenciados. Analisando-se em conjunto os tumores bem (G1) e moderadamente (G2) diferenciados e comparando-os com as lesões indiferenciadas (G3), tem-se que a diferença no número de óbitos em até 60 meses não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Tabela 11. Associação entre mortalidade e grau de diferenciação tumoral (n=130):

Grau tumor	N pacientes	Óbitos até 60 meses	% óbitos
G1+G2	56	32	57,1%
G3	74	50	67,6%

A ressecção cirúrgica com linfadenectomia D2 é considerada o tratamento cirúrgico mais adequado para o tratamento do câncer gástrico avançado.

Classicamente, a denominação D2 refere-se à localização dos gânglios linfáticos em relação ao tumor no estômago mais do que ao número de gânglios ressecados. Essa definição historicamente mostrou ser de implementação complicada, o que levou à busca de uma alternativa a fim de simplificar a nomenclatura da linfadenectomia empregada. Já há algum tempo, o número de linfonodos ressecados, mais do que sua localização, tem sido utilizado (principalmente no mundo ocidental), e o sistema de estadiamento TNM, liberado pela International Union Against Cancer/American Joint Cancer Committee (UICC/AJCC), foi atualizado em sua sétima edição de 2010. Segundo as novas definições, pN1 caracteriza metástases em um a dois linfonodos, pN2 indica metástases em três a seis linfonodos; N3a denota envolvimento de sete a 15 linfonodos; e N3b aponta o comprometimento de 16 ou mais gânglios.

Assim, mesmo que de forma simplificada, D0 indica que menos de 15 gânglios são ressecados; D1, que se removem entre 15 a 25 gânglios; e D2, que mais de 25 linfonodos são amostrados (53,54,55,56).

Neste estudo, usamos esses critérios quando definimos o tipo de linfadenectomia empregada.

Independentemente da forma como é classificada a dissecação linfonodal realizada, o número de gânglios retirados tem importância fundamental quando se emprega a ressecção cirúrgica com intenção potencialmente curativa. A retirada de, no mínimo, 25 gânglios cursa com melhor sobrevida global (57,58).

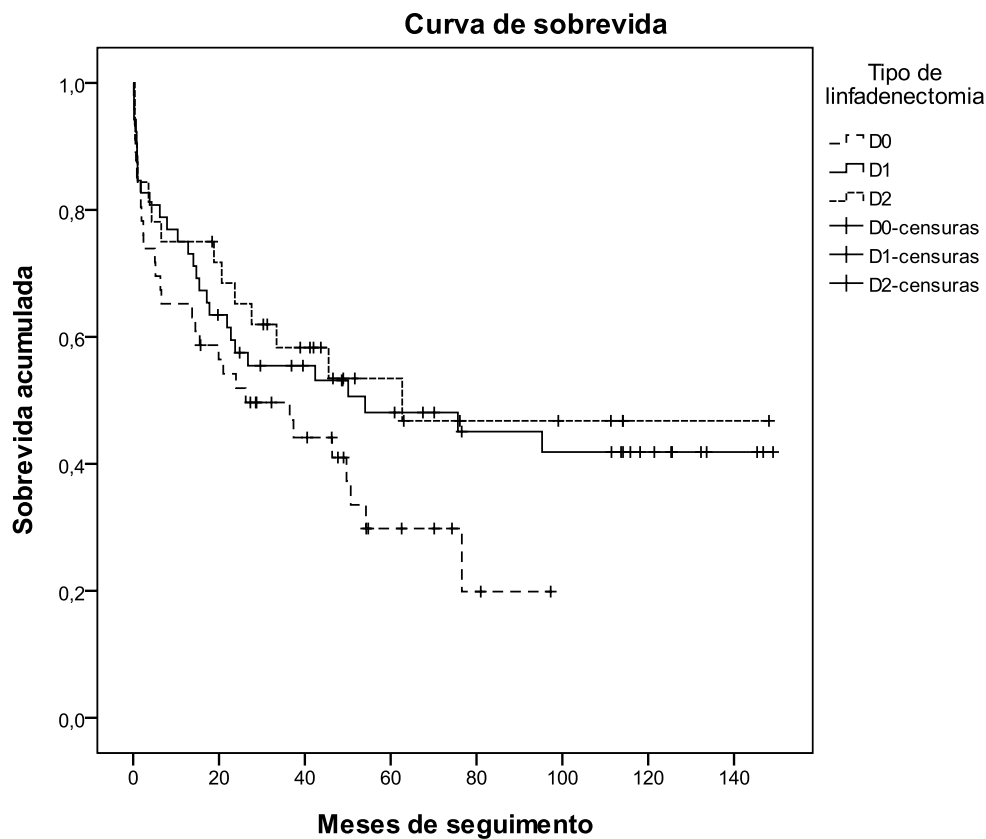
Smith e colaboradores (59) relataram que um número ainda maior, de 40 ou mais linfonodos ressecados, apresentava melhor prognóstico para um subgrupo específico de pacientes, enfatizando a importância da linfadenectomia ampliada.

Nos pacientes estudados, a média de linfonodos ressecados foi de 21,65 no grupo dos tumores proximais e de 15,81 nos pacientes com tumores distais, e esses números foram estatisticamente significativos ($p < 0,001$).

No presente estudo, os pacientes submetidos à dissecação linfonodal “D0” tiveram uma sobrevivência mediana de 26,2 meses, menor do que aqueles que receberam linfadenectomia “D1”, em que a sobrevida mediana foi de 54 meses, e “D2”, que teve resultado de 62,7 meses. Ainda, nos casos em que se utilizou a linfadenectomia “D0”, foi verificada uma probabilidade acumulada (+SE) de 29,8% (+15,3%) de os pacientes estarem vivos em cinco anos, enquanto que para “D1” foi de 48,1% (+14,1%) e para “D2” foi de 53,5% (+18,4%).

Esses números não foram estatisticamente significativos ($p = 0,181$), e especula-se que a razão para a não-significância possa ter sido o pequeno tamanho da amostra.

Figura 2. Curva de sobrevida em relação à linfadenectomia empregada:



O tratamento do adenocarcinoma gástrico é multifatorial, e a cirurgia assume papel de destaque, visto que é a única modalidade isolada que pode levar à cura. O estágio em que a patologia é detectada tem papel crucial no manejo a ser adotado.

Em casos de câncer gástrico precoce (CGP), que é por definição aquele em que o tumor está restrito à mucosa ou à submucosa, independentemente do comprometimento linfonodal (60), o tratamento padrão empregado na maioria das vezes é a cirurgia com linfadenectomia regional, o qual apresenta excelentes resultados, com taxas de sobrevida em cinco anos acima de 90% (61).

A presença de metástases linfonodais no câncer gástrico precoce fica na ordem de 2,6% a 4,8% nos tumores confinados à mucosa e de 16,5% a 23,6% nos casos com comprometimento submucoso (62,63). Em virtude desses números, é razoável pensar em uma forma de tratamento menos agressiva (menos invasiva) para as lesões T1, e essa abordagem vem ganhando força, especialmente no oriente. No Japão e na Coreia do Sul, principalmente, têm evoluído estratégias de tratamento endoscópico para esses casos em particular, inicialmente como ressecção mucosa endoscópica e posteriormente também com o advento da dissecação endoscópica submucosa, desde que preenchidos rígidos critérios de seleção (64), no sentido de minimizar a possibilidade de “subtratamento” em situações de comprometimento linfonodal, visto que não há método de imagem cem por cento acurado em afastar a disseminação linfática. Em nosso meio, tais técnicas, embora presentes e em fase de crescente aperfeiçoamento, não se encontram disponíveis para uso indiscriminado, principalmente para pacientes do sistema público de saúde, como é a maioria dos participantes deste estudo, e nenhum dos tumores precoces analisados foi submetido a tratamento endoscópico.

Naqueles países orientais, onde a incidência de adenocarcinoma gástrico é alta (o que por si só justifica programas de *screening*), de 30% a 70% dos casos diagnosticados estão restritos à mucosa/submucosa, ao contrário da maioria dos países ocidentais, onde apenas 5 a 15% dos novos casos de câncer de estômago são precoces (65,66). Em nosso trabalho, 19,7% dos casos eram de CGP; analisando-se por grupos, 16,4% eram precoces nos tumores proximais, contra 20,8% nos distais.

O tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia associadas à cirurgia para manejo do câncer gástrico está bem estabelecido, com benefícios

claros quanto à sobrevida e à progressão da doença. Esse conceito ganhou força com o estudo clássico de Macdonald (67), publicado em 2001, que mostrou aumento da sobrevida global de 27 para 36 meses com a combinação de quimioterapia e radioterapia no pós-operatório quando comparado com cirurgia isolada, e o de Cunningham, em 2006 (68), que evidenciou melhora da sobrevida global e livre de progressão com o tratamento quimioterápico perioperatório. Ainda assim, o emprego de modalidades alternativas à ressecção permanece baixo, principalmente no mundo ocidental.

Um estudo recente (69) mostrou aumento da utilização de quimioterápicos no pré-operatório da ordem de 5,9% em 1998 para 20% em 2007, ainda que sua metodologia tenha abrigado casos com emprego combinado da radioterapia e envolvido principalmente (80%) pacientes com tumores localizados na cárdia gástrica. Entretanto, outro levantamento, que arrolou quase 5000 pacientes, mostrou que apenas 1,9% recebeu quimioterapia perioperatória, enquanto 19,1% foram submetidos a quimioterapia e radioterapia pós-operatórias e 60,9% tiveram a cirurgia isolada como único tratamento. (70)

Quimioterapia neoadjuvante tem despertado atenção recente, pois se especula que possa aumentar a taxa de ressecção, combater metástases sistêmicas e prolongar a sobrevida. Os dados atuais indicam que seu emprego é possível e seguro, não causa aumento de morbimortalidade e pode aumentar o índice de ressecções oncológicas adequadas (R0) (71).

Em nosso trabalho, ainda que só tenha sido possível levantar dados sobre tratamento complementar em pouco menos da metade do total dos casos (48%), do que se pôde apurar, quimioterapia adjuvante foi ofertada a 30,7% do total (25,8% dos pacientes do grupo proximal receberam, contra 32,1% daqueles do

grupo distal); apenas 3,5% receberam quimioterapia em regime de neoadjuvância, e todos eles tinham tumores distais.

Radioterapia pós-operatória foi empregada em 25,9% dos tratamentos, sendo utilizada em 26,7% dos tumores proximais e em 25,9% dos distais. Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de utilização de tratamento adjuvante em nenhuma de suas formas.

O prognóstico do câncer gástrico, apesar do aprimoramento constante no tratamento quimioterápico adjuvante, com o desenvolvimento de novas drogas e a descoberta das terapias alvo, o que comprovadamente proporciona melhora da sobrevida, ainda é bastante sombrio, sobretudo quando ocorre invasão da serosa. Nesses casos, mesmo após a ressecção radical, cerca de 20% a 40% dos pacientes morrem devido à recidiva (72,73). O tipo mais comum de recorrência se dá sob a forma de disseminação peritoneal, que é o principal fator responsável pela impossibilidade de cura, e a penetração da serosa pelo tumor é fator predisponente para metástases peritoneais na neoplasia gástrica (74).

O envolvimento linfonodal é o fator prognóstico independente mais importante em pacientes com câncer gástrico (75), e estudamos o impacto do estado linfonodal na sobrevida geral. Aqueles classificados como “N3” apresentaram pior prognóstico se comparados com seus pares “N2” e “N1”, embora não tenha sido estatisticamente significativo ($p=0,106$).

A taxa de sobrevida geral em cinco anos para pacientes com câncer gástrico avançado ressecado varia entre os diferentes países e os diferentes centros, mas no geral fica abaixo dos 30% no mundo ocidental, incluindo Estados Unidos e

Europa (76,77). Em países como Japão e Coréia do Sul é significativamente mais alta, podendo atingir cerca de 70% (78).

A literatura não é uniforme no que diz respeito à mortalidade e à localização do tumor no estômago. Estudos que incluem lesões de cárdia e da transição esofagogástrica tendem a mostrar piores resultados dos tumores proximais em relação aos distais (79); entretanto, outras publicações, em que lesões que se originam naqueles sítios são excluídas (como é o caso de nosso trabalho), tendem a não mostrar diferença significativa no resultado final (80,81).

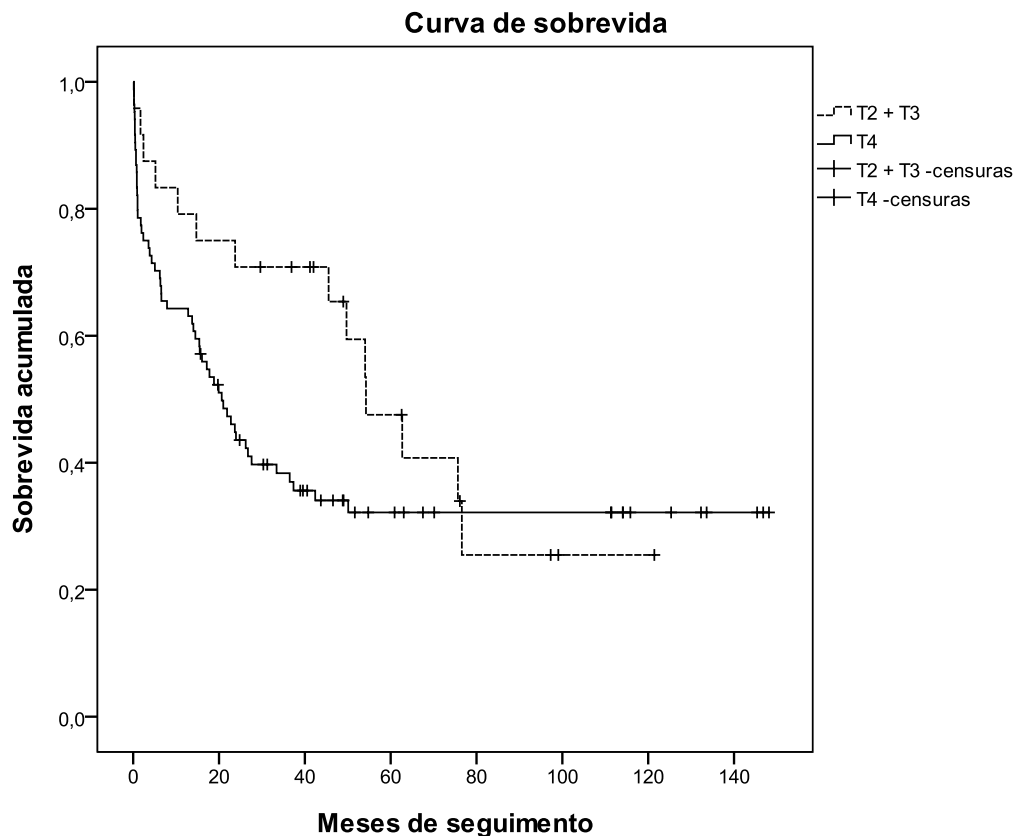
Dos pacientes com tumores proximais, a probabilidade acumulada (+-1,96SE) de estarem vivos em cinco anos foi de 34,7% (+-14,5%), enquanto que para aqueles com tumores distais foi de 32,5% (+-8,8%), diferença não estatisticamente significativa ($p=0,661$).

Em nosso estudo, a presença de invasão da serosa (T4) cursou com pior prognóstico quando comparada com lesões que não ultrapassaram a camada muscular e subserosa (T2 e T3). Isso ocorreu tanto para os tumores proximais quanto para os distais.

Os portadores de neoplasias T4 no diagnóstico inicial tiveram probabilidade de 32,2% (+- 10,6%; $n=84$) de estarem vivos em cinco anos, enquanto que, analisados conjuntamente com os pacientes com tumores T2/T3, a probabilidade foi de 47,6% (+-22,3%; $n=24$), números esses que não foram estatisticamente significativos ($p=0,146$). Os pacientes que apresentavam tumores T4 tiveram uma sobrevida mediana de 20,6 meses, contra 54,2 meses para o grupo T2/T3. Ainda, aqueles casos em que a lesão se apresentava como T4 tinham 2,175

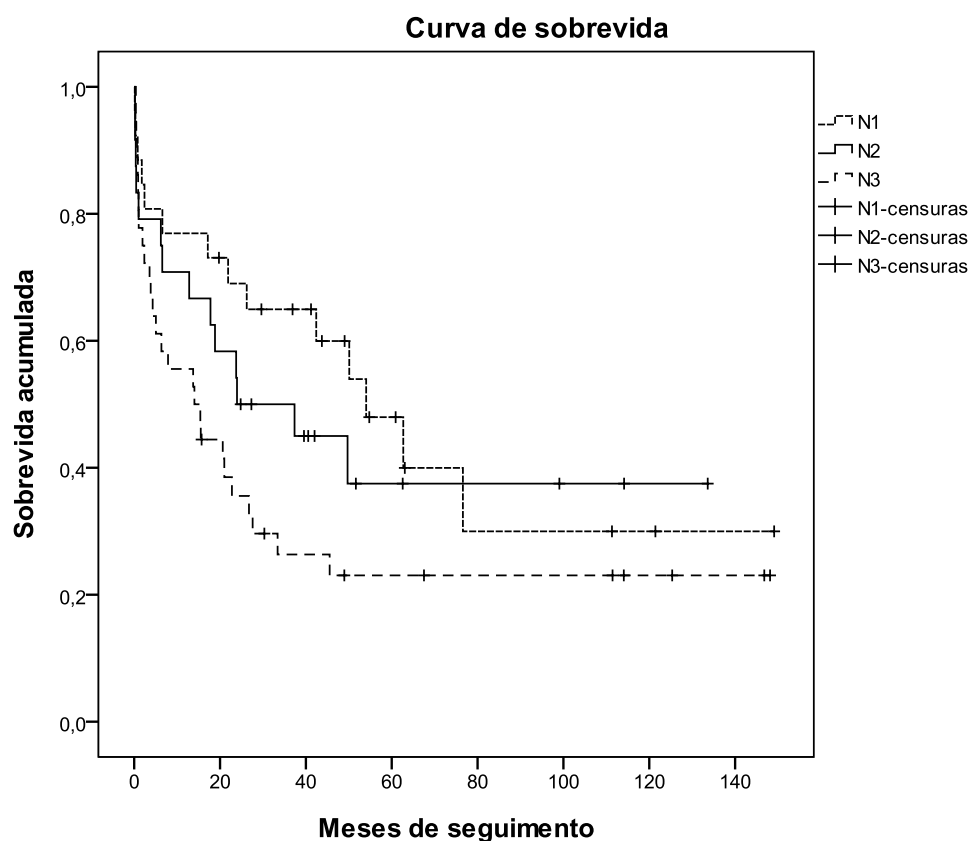
mais risco de morrer em cinco anos (IC0, 94; 5, 023) do que os com lesão menos invasiva ($p=0,069$).

Figura 3. Curva de sobrevida em relação à espessura da lesão (T):



Ao analisarmos pelo estágio “N” da neoplasia, a probabilidade acumulada dos pacientes que eram N1 de estarem vivos em cinco anos foi de 48% (+-21,6%; $n=26$), ao passo que, para os classificados como N2, foi de 37,5% (+-21,6%; $n=24$) e, para os N3, foi de 23,0% (+-14,3%; $n=36$). Também em razão provável do pequeno tamanho da amostra, esse resultado não foi estatisticamente significativo ($p=0,106$).

Figura 4. Curva de sobrevida em relação ao comprometimento linfonodal:



Em relação à sobrevida em cinco anos, na análise multivariada envolvendo os parâmetros de localização do tumor, categorias “T4”, “N3” e linfadenectomia empregada, o único fator estatisticamente significativo ($p=0,018$) corrigindo para os demais foi o tipo de dissecação linfonodal aplicada. Os pacientes submetidos à linfadenectomia D0 tiveram chance ajustada de morrer em cinco anos 2,78 vezes (IC95%:1,33;5,82) maior do que se tivessem sido submetidos à

dissecção D2; nos pacientes em que foi empregada a linfadenectomia D1, o risco de morte em cinco anos em relação à D2 foi 1,41 vez maior.

Ainda em relação aos fatores implicados na sobrevida, observou-se, pela análise de resíduos, que os tumores T4 estavam positivamente associados ao estágio N3. Mais da metade (58,2%) dos casos T4 eram N3, enquanto que uma minoria (8,7%) dos tumores T2/T3 tinha esse comprometimento linfonodal. Tumores T2/T3, por sua vez, foram associados positivamente com envolvimento ganglionar menos intenso (N1 e N2).

9. CONCLUSÃO

O adenocarcinoma gástrico permanece relevante como uma das neoplasias malignas mais incidentes e de elevada mortalidade, ainda que avanços significativos em seu tratamento tenham emergido ao longo das últimas décadas, sobretudo em termos de adjuvância. Nosso trabalho não demonstrou alteração significativa em termos de comportamento e resultado final quanto à mortalidade. O aumento de incidência das lesões proximais em relação ao acometimento distal no órgão também não foi por nós observado. Quanto aos fatores que afetaram a sobrevida, destacaram-se a espessura da lesão na parede (T), o grau de comprometimento ganglionar (N) e o tamanho da lesão primária, enfatizando-se a importância do diagnóstico precoce, realidade ainda distante em nosso meio. Também foi claramente evidenciada a importância da linfadenectomia utilizada para a sobrevida final, assim como se constatou a falta de padronização no tratamento cirúrgico empregado.

REFERÊNCIAS

- 1.Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F.GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer; [2013]. Available from: [http:// globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr)
- 2.Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2014. Disponível em: www.inca.gov.br/estimativa/2014/
- 3.Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents, vol VII. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1997. p. 822-3.
- 4.Nomura A. Stomach cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. Cancer epidemiology and prevention. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1996. p. 707-24.
- 5.El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut*. 2002; 50(3):368-72.
- 6.Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19(8):1893-907.
- 7.Fock KM. The Epidemiology and Prevention of Gastric Cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(3):250-60.
- 8.Fielding JWL, Powell J, Allum WH. Cancer of the stomach. London: The Macmillan Press; 1989.
- 9.Reim D, Loos M, Vogl F, Novotny A, Schuster T, Langer R, et al. Prognostic Implications of the Seventh Edition of the International Union Against Cancer Classification for Patients With Gastric Cancer: The Western Experience of Patients Treated in a Single-Center European Institution. *J Clin Oncol*. 2013; 31(2):263-71.
- 10.Parkin DM. The global health burden of infection associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-44.
- 11.Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994; 61:1-241.
- 12.IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100. A review of carcinogen - Part B: biological agents. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2011. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; v. 100B)

13. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001; 49(3):347-53.
14. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002; 347(15):1175-86.
15. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345:784-9.
16. Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(4):713-39.
17. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 1998; 114:1169-79.
18. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(7):689-701.
19. Gonzalez CA, Lopez-Carrillo L. *Helicobacter pylori*, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45(1):6-14.
20. Plummer M, Franceschi S, Muñoz N. Epidemiology of gastric cancer. *IARC Sci Publ* 2004; (157):311-26. Review.
21. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, Wu XT. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2009; 45(16):2867-73.
22. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*. 2012; 23(1):28-36.
23. Lunet N, Lacerda-Vieira A, Barros H. Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Cancer*. 2005; 53:1-10.
24. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*. 1992; 70(1):50-5.
25. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86:1600-8.

26. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scoular R, Miller A, Reeve AE. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*. 1998; 392(6674):402-5.
27. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009; 23(2):147-57.
28. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegert A, Corso G, Schouten J, Fitzgerald R, Vogelsang H, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet*. 2009; 18(9):1545-55.
29. Ryan Ying Cong Tan, Joanne Ngeow. Hereditary diffuse gastric cancer: What the clinician should know. *World J Gastrointest Oncol* 2015 September 15; 7(9): 153-160.
30. Fitzgerald RC1, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, Chung DC, Norton J, Ragnath K, Van Krieken JH, Dwerryhouse S, Caldas C; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010; 47(7):436-44.
31. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965; 64:31-49.
32. Qiu MZ, Cai MY, Zhang DS, Wang ZQ, Wang DS, Li YH, Xu RH. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *J Transl Med*. 2013; 11: 58.
33. Guimarães RM, Muzi CD. Trend of mortality rates for gastric cancer in Brazil and regions in the period of 30 years (1980-2009). *Arq Gastroenterol*. 2012 Jul-Sep; 49(3):184-8.
34. Amorim CA, Moreira JP, Rial L, Carneiro AJ, Fogaça HS, Elia C, Luiz RR, de Souza HSP. Ecological study of gastric cancer in Brazil: Geographic and time trend analysis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(17):5036-44.
35. Jacob CE, Gama-Rodrigues J, Bresciani CJ, Zilberstein B, Proscurshim I, Iriya K, Alves VA, Ceconello I. Trends in tumor location in gastric carcinoma over a 28-year period. *Hepatogastroenterology*. 2007; 54(76):1297-301.
36. Rampazzo A, Mott GL, Fontana K, Fagundes RB. Gastric adenocarcinoma trends in the central region of Rio Grande do Sul (Southern Brazil): what has changed in 25 years? *Arq Gastroenterol*. 2012 Jul-Sep; 49(3):178-83.
37. Wang X, Wu CX, Zheng Y, Wang JJ. Time trends and characteristics of gastric cancer incidence in urban Shanghai. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2007 Sep; 28(9):875-80.
38. Schmassmann A, Oldendorf MG, Gebbers JO. Changing incidence of gastric and oesophageal cancer subtypes in central Switzerland between 1982 and 2007. *Eur J*

Epidemiol. 2009; 24(10):603-9.

39. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011; 14(2):101-12. doi: 10.1007/s10120-011-0041-5.

40. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.

41. Clavien PA1, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug; 250(2):187-96.

42. Borrmann R. Geschwulste des margens. In: Henke F, Lubarsch O, editors. *Handbuch spez pathol anat und histo*. Berlin: Springer- Verlag; 1926. p.864-71.

43. Lee IS, Park YS, Ryu MH, Song MJ, Yook JH, Oh ST, Kim BS. Impact of extranodal extension on prognosis in lymph node-positive gastric cancer. *Br J Surg*. 2014; 101(12):1576-84.

44. Mita K, Ito H, Fukumoto M, Murabayashi R, Koizumi K, Hayashi T, Kikuchi H. Surgical outcomes and survival after extended multiorgan resection for T4 gastric cancer. *Am J Surg*. 2012; 203(1):107-11.

45. Chae S, Lee A, Lee JH. The effectiveness of the new (7th) UICC N classification in the prognosis evaluation of gastric cancer patients: a comparative study between the 5th/6th and 7th UICC N classification. *Gastric Cancer*. 2011; 14(2):166-71.

46. Deng J, Liang H, Sun D, Wang D, Pan Y. Suitability of 7th UICC N stage for predicting the overall survival of gastric cancer patients after curative resection in China. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(5):1259-66.

47. Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Kosaka T, et al. Tumor diameter as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(7):1959-67.

48. Zu H, Wang F, Ma Y, Xue Y. Stage-Stratified analysis of prognostic significance of tumor size in patients with gastric cancer. *PLoS One*. 2013; 8(1):e54502.

49. Giuliani A1, Caporale A, Di Bari M, Demoro M, Gozzo P, Corona M, Miccini M, Ricciardulli T, Tocchi A. Maximum gastric cancer diameter as a prognostic indicator: Univariate and multivariate analysis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003; 22(4):531-8.

50. Zu H, Wang H, Li C, Xue Y. Clinicopathologic characteristics and prognostic value of various histological types in advanced gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(9):5692-700.

51. Nakanishi Y, Ohara M, Domen H, Shichinohe T, Hirano S, Ishizaka M. Differences in risk factors between patterns of recurrence in patients after curative resection for advanced gastric carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2013 May 17;11:98.

52. Muhammet C, Ilknur C, Elif D, Eren A, Betul G, Sare S, Cemal G. Goseki Grade and Tumour Location Influence Survival of Patients with Gastric Cancer. *Asian Pac J Cancer*, 15(3), 1429-1434.
53. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998 Oct;228(4):449-61.
54. Santoro R, Ettorre GM, Santoro E. Subtotal gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20(38): 13667-80.
55. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 2000; 232: 362-71.
56. International Union Against Cancer. In: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2009.
57. Baiocchi GL, Tiberio GA, Minicozzi AM, Morgagni P, Marrelli D, Bruno L, et al. A multicentric Western analysis of prognostic factors in advanced, node-negative gastric cancer patients. *Ann Surg*. 2010; 252:70-3.
58. Chen XZ, Yang K, Zhang B, Hu JK, Zhou C. Is retrieval of >25 lymph nodes a superior criterion for locally advanced gastric cancer surgery? *Ann Surg*. 2011; 254:834-5.
59. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7114-24.
60. Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese Classification of Gastric Carcinoma*. 2nd ed. *Gastric Cancer*. 1998 Dec; 1(1):10-24.
61. Sano T, Katai H, Sasako M, Maruyama K. The management of early gastric cancer. *Surg Oncol*. 2000; 9(1):17-22.
62. Roviello F, Rossi S, Marrelli D, Pedrazzani C, Corso G, Vindigni C, Morgagni P, Saragoni L, de Manzoni G, Tomezzoli A. Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *J Surg Oncol*. 2006; 94(4):275-80; discussion 274.
63. Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK. Factors related to lymph node metastasis and surgical strategy used to treat early gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(5):737-40.
64. Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese gastric cancer treatment guidelines* 2010. *Gastric Cancer*. 2011 Jun; 14(2):113-23.

- 65.Siewert JR. Gastric cancer: the dispute between East and West. *Gastric Cancer*. 2005; 8(2):59-61.
- 66.Kim JP, Hur YS, Yang HK. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in early gastric cancer: analysis of 1,136 early gastric cancers. *Ann Surg Oncol*. 1995; 2: 308-13.
- 67.Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345(10):725-30.
- 68.Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(1):11-20.
- 69.Sherman KL, Merkow RP, Bilimoria KY, Wang CE, Mulcahy MF, Benson AB, Bentrem DJ. Treatment trends and predictors of adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric adenocarcinoma in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2013 Feb; 20(2):362-70.
- 70.Snyder RA1, Penson DF, Ni S, Koyama T, Merchant NB. Trends in the use of evidence-based therapy for resectable gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2014 Sep; 110(3):285-90. doi: 10.1002/jso.23635.
- 71.Miceli R, Tomasello G, Bregni G, Di Bartolomeo M, Pietrantonio F. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: current evidence and future challenges. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(16): 4516-25.
- 72.Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D, Sugimachi K, Nose Y. Risk factors which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer. *Surg Oncol* 1992; 1:341-346.
- 73.Carboni F, Lepiane P, Santoro R, Lorusso R, Mancini P, Sperduti I, Carlini M, Santoro E. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience. *J Surg Oncol*. 2005; 90(2):95-100.
- 74.Kunisaki C1, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono HA, Nagahori Y, Takahashi M, Kito F, Shimada H. Surgical outcomes in patients with T4 gastric carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2006; 202(2):223-30.
- 75.Chae S, Lee A, Lee JH. The effectiveness of the new (7th) UICC N classification in the prognosis evaluation of gastric cancer patients: a comparative study between the 5th/6th and 7th UICC N classification. *Gastric Cancer*. 2011; 14(2):166-71.
- 76.Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-796 [PMID: 17714993]
- 77.Howlader N, Ries LA, Stinchcomb DG, Edwards BK. The impact of underreported

Veterans Affairs data on national cancer statistics: analysis using population-based SEER registries. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 533-536 [PMID: 19318639 DOI: 10.1093/jnci/djn517]

78.Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention Strategies for Gastric Cancer: a global perspective. *Clin Endosc*. 2014; 47(6):478-89.

79.Piso P, Werner U, Lang H, Mirena P, Klempnauer J. Proximal versus distal gastric carcinoma-what are the differences? *Ann Surg Oncol*. 2000; 7:520-5.

80.Soreide JA, van Heerden JA, Burgart LJ, Donohue JH, Sarr MG, Ilstrup DM. Surgical aspects of patients with adenocarcinoma of the stomach operated on for cure. *Arch Surg*. 1996; 131:481-6.

81.Sanchez-Bueno F, Garcia-Marcilla JA, Perez-Flores D, Perez-Abad JM, Vicente R, Aranda F, Ramirez P, Parrilla P. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg*. 1998; 85:255-60.

CIP - Catalogação na Publicação

da Costa, Laurence Bedin
DESPECHOS CIRÚRGICOS E PROGNÓSTICO NO
ADENOCARCINOMA GÁSTRICO: COMPARAÇÃO ENTRE OS TUMORES
PROXIMAIS E DISTAIS / Laurence Bedin da Costa. -
2016.
50 f.

Orientador: Luis Fernando Moreira.
Coorientador: Marcelo Garcia Toneto.]

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Ensino. 2. Pesquisa. 3. Adenocarcinoma
Gástrico. I. Moreira, Luis Fernando, orient. II.
Toneto, Marcelo Garcia, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).