



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Neoplasia Gástrica:
Caracterização epidemiológica e análise de
sobrevivência nos pacientes do Centro Hospitalar
Cova da Beira, E.P.E.**

Eduarda Salomé Soares Seixas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Carvalho Santos

Covilhã, maio de 2015

Dedicatória

Aos meus pais e irmão,

Os meus pilares.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Eduardo Carvalho Santos, por todo o apoio, dedicação, compreensão e conhecimento transmitido.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior por todo o conhecimento e oportunidades que me proporcionou.

À Dra. Patrícia Sousa, do serviço de hematologia do CHCB pelos seus esclarecimentos.

À Dra. Catarina Eloy, do IPATIMUP pelas elucidações relativamente às classificações histológicas das biópsias feitas no CHCB.

Ao Dr. Luís Francisco Araújo, atual hematologista no Hospital dos Covões em Coimbra, que exerceu funções no CHCB, pelas explicações relativamente às classificações histológicas dos linfomas.

À D. Ana Guerra, do GEPI (Gabinete de Estatística, Planeamento da Informação para a Gestão), pela disponibilidade e ajuda na obtenção das listagens de pacientes.

À D. Rosa Tomé, do Serviço de Anatomia Patológica do CHCB pela ajuda e fornecimento das listagens dos pacientes submetidos a biópsias gástricas no CHCB.

À D. Rosa Saraiva e ao Gabinete de Investigação e Inovação por toda a ajuda nos processos burocráticos, na obtenção de autorizações e na ajuda durante a recolha de dados.

Ao CHCB pela disponibilidade para a recolha de dados e ajuda em suporte informático para poder recolher os dados.

Aos meus pais e irmão pela paciência, ajuda, apoio, incentivo e por estarem ao meu lado em todos os momentos

Aos meus amigos pelos bons momentos passados, pela boa disposição, companheirismo e apoio.

Aos meus colegas destes 6 anos de curso pelos momentos académicos e de estudo.

A mim, pela vontade, trabalho e esforço que culminou na elaboração desta tese.

A todos, o meu muito obrigada!

Resumo

Introdução: A neoplasia maligna gástrica tem uma taxa de incidência alta e um prognóstico adverso. Apesar da sua tendência decrescente, continua ainda com incidência elevada em certas áreas geográficas nomeadamente em Portugal e em certos países asiáticos como o Japão e a Coreia. A sobrevivência é negativamente afetada pelos sintomas por vezes inespecíficos contribuindo para um diagnóstico tardio.

Objetivos: Analisar as características epidemiológicas da neoplasia gástrica e/ou displasia na população abrangida pelo Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. (CHCB); estudar a sobrevivência dos pacientes tratados neste mesmo hospital consoante as características tumorais e do paciente.

Método: Estudo retrospectivo dos pacientes tratados no CHCB diagnosticados com neoplasia maligna gástrica e/ou displasia entre janeiro de 2010 e dezembro de 2012. Para a recolha de dados procedeu-se à consulta dos processos clínicos destes pacientes no SClínico. Os dados foram estatisticamente trabalhados no programa informático SPSS.

Resultados: A amostra consistiu na análise de 116 pacientes. De todas as neoplasias, o adenocarcinoma é o tipo mais frequente na região em estudo e os pacientes do sexo masculino os mais afetados. Os linfomas, GIST e tumores de tipo desconhecido, constituem apenas 13,8% do total. Dos adenocarcinomas, o tipo intestinal é aquele com uma idade média de diagnóstico mais alta (76,16 anos) e o tipo difuso contém a pior sobrevida, com 13% de sobrevivência aos 4 anos. A maior parte das displasias/adenocarcinomas estavam localizadas no antro pilórico (54%). Mais de um quarto (27%) dos pacientes com adenocarcinoma tinham metástases no momento do diagnóstico. A presença de metastização acarreta um risco de morte de 3,61 vezes mais do que para aqueles pacientes sem metástases. Apenas 7,4% dos pacientes com metástases se encontravam vivos no final do estudo.

Conclusões: A neoplasia gástrica continua a ter, como demonstrado neste estudo, uma taxa de sobrevivência baixa. O adenocarcinoma do tipo intestinal é a neoplasia com a maior incidência nesta região, seguida pelo adenocarcinoma de tipo difuso. A sobrevida é pior no adenocarcinoma de tipo difuso. Fatores que influenciam a sobrevida são o envolvimento ganglionar, a presença de metástases, o estadiamento no momento de diagnóstico, o tipo de tratamento, a presença de outras doenças malignas e a depressão.

Palavras-chave

neoplasia gástrica, epidemiologia, análise de sobrevivência, Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

Abstract

Introduction: Gastric cancer has a high incidence rate and often a poor prognosis. Despite its downward trend, its incidence remains high in some geographical areas, namely in Portugal and certain Asian countries like Japan and Korea. The often non-specific symptoms, in its early stages, results in delayed diagnosis and therefore a negatively impact on survival.

Objectives: The aim of this study is to evaluate the epidemiological characteristics of gastric cancer and/or dysplasia in the population area of *Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.* (CHCB) and to evaluate the factors that influence patient survival according to patient characteristics and the tumor itself.

Methods: Retrospective evaluation of patients treated in CHCB with gastric cancer and/or dysplasia between January 2010 and December 2012. Data collection from the clinical records in SCLínico. Data was statistically analyzed using SPSS software.

Results: The sample consisted of 116 patients. Of all cancers, adenocarcinoma is the most common type in the study region. Male patients are the most affected. Lymphomas, GIST and unknown type of tumours account for only 13,8% of the total number. Intestinal type adenocarcinomas are presented with highest average age of diagnosis (average of 76,16 years). Diffuse type adenocarcinoma has the worst survival: 13% at 4 years. Most adenocarcinomas tended to occur in the pyloric antrum (54%). Over a quarter of patients (27%) with adenocarcinoma presented metastasis at the time of diagnosis, which was associated with a higher mortality risk of 3,61 times that of patients without metastasis. Only 7,4% of patients with metastasis were alive at the end of the study.

Conclusions: Gastric cancer has a low survival rate, as demonstrated in the current study. Intestinal type adenocarcinoma is the commonest type of tumour in the study region, followed by diffuse type adenocarcinoma. Diffuse type of adenocarcinoma was shown to have the worst survival rate. The survival rate is affected by nodal involvement, presence of metastasis, the tumour staging at the time of diagnosis, treatment type, the presence of other malignant diseases and depression.

Keywords

gastric cancer, epidemiology, survival analysis, Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-Chave	viii
Abstract	x
Keywords	x
Índice	xii
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
Capítulo 1	1
Introdução	1
Capítulo 2	3
Metodologia	3
2.1 - Tipo de estudo	3
2.2 - Procedimentos	3
2.3 - Amostra e seleção dos pacientes	3
2.4 - Recolha de dados	4
2.5 - Procedimentos estatísticos	5
Capítulo 3	6
Resultados	
3.1 - Caracterização da amostra	6
3.2 - Análises de sobrevivência	13
Capítulo 4	23
Discussão	23
Capítulo 5	29
Conclusões	29
Bibliografia	30
Anexos	33
Anexo 1 - Curvas de sobrevivência consoante o tipo histológico ao diagnóstico por Anatomia Patológica	33
Anexo 2 - Curvas de sobrevivência consoante a localização do tumor	34
Anexo 3 - Curvas de sobrevivência consoante o envolvimento ganglionar (N) do tumor	35
Anexo 4 - Curvas de sobrevivência consoante a presença ou ausência de metástases	36

Anexo 5 - Curvas de sobrevivência relativas ao estadiamento do adenocarcinoma gástrico/displasia de alto ou baixo grau	37
Anexo 6 - Curvas de sobrevivência consoante o tipo de tratamento realizado nos pacientes com adenocarcinoma/displasia	38
Anexo 7 - Curvas de sobrevivência consoante a presença ou ausência de outras neoplasias malignas primárias no momento de diagnóstico	39
Anexo 8 - Curvas de sobrevivência consoante a presença ou ausência de antecedentes de outras neoplasias primárias	40
Anexo 9 - Curvas de sobrevivência consoante a presença ou ausência de depressão nos pacientes com adenocarcinoma gástrico/displasia	41

Lista de Figuras

Figura 1 - Curva de sobrevivência global

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Caracterização dos GIST, linfomas e tumores de histologia desconhecida

Tabela 2 - Caracterização da displasia/adenocarcinoma

Tabela 3 - Comorbilidades da displasia/adenocarcinoma

Tabela 4 - Estimativas de sobrevivência Kaplan-Meier

Tabela 5 - Análise descritiva das variáveis não significativas

Tabela 6 - Estimativas de sobrevivência Kaplan-Meier e comparações por grupos

Tabela 7 - Regressões de Cox univariadas

Lista de Acrónimos

AFP	Alfa fetoproteína
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CA	Antigénio Carbohidrato
CEA	Antigénio Carcinoembrionário
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.
DII	Doença inflamatória intestinal
DM 2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EDA	Endoscopia digestiva alta
FA	Fibrilação auricular
GIST	Gastrointestinal stromal tumour
HTA	Hipertensão arterial
HTportal	Hipertensão arterial
IC	Intervalo de confiança
IRC	Insuficiência renal crónica
M	Metástase
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
N	Gânglios linfáticos envolvidos
NA	Não avaliável
NCOP	Não classificável em outra parte
OMS	Organização Mundial de Saúde
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
STn	Antigénio sialil Tn
T	Tamanho
TMN	Sistema de classificação dos tumores malignos

Capítulo 1

Introdução

A neoplasia gástrica está descrita há vários séculos. Apesar de mundialmente a incidência estar a diminuir, há variações na sua distribuição permanecendo em certas regiões alta, nomeadamente em Portugal e em certos países asiáticos como o Japão e a Coreia. (1,2)

Em 2012, a sua incidência foi de aproximadamente 140 000 casos na Europa, com uma mortalidade anual de aproximadamente 107 000 casos. É, desta forma, a sexta neoplasia com maior incidência e quarta com maior mortalidade na região europeia. (1) Esta neoplasia é mais frequente no sexo masculino do que no feminino (na Europa, cerca de 84 000 casos nos homens e aproximadamente 55 000 nas mulheres) e corresponde à 5ª neoplasia mais comum nos homens e a 6ª mais comum nas mulheres. É a 4ª neoplasia com maior mortalidade no sexo masculino e a 5ª no feminino. (1)

Geralmente é uma patologia assintomática até fases bastante tardias do seu desenvolvimento. Os sintomas não são específicos e dependem muito da localização do tumor. Na maioria, os pacientes referem dispepsia, dor epigástrica insidiosa persistente e que não alivia com alimentos, anorexia, saciedade precoce e perda de peso. Nas lesões ulceradas é também comum a presença de sangramento gastrointestinal (hematémeses ou melenas). Nos tumores proximais é característica a disfagia progressiva, enquanto nos tumores distais, a obstrução pilórica leva muitas vezes a vômitos pós-prandiais. (3-4)

O exame clínico raramente dá apoio significativo na investigação. Comumente não existem sinais físicos precoces. Apenas aproximadamente 20% dos pacientes apresentam uma massa palpável gástrica e sugere extensão regional. Este tumor dissemina-se principalmente por extensão direta pela parede gástrica para os tecidos envolventes. No entanto, as metástases para gânglios linfáticos são frequentes e nesses casos é possível palpar o gânglio supraclavicular esquerdo (gânglio de Virchow) e o gânglio axilar esquerdo (Irish node). O nódulo periumbilical (nódulo da irmã Mary Joseph), a prateleira de Blumer e o tumor de Krukenburg (metastização ovariana) sugerem doença metastizada. Raramente pode também estar presente ascite maligna. (4-5)

Como manifestações clínicas menos vulgares encontram-se estados de hipercoagulabilidade (síndrome de Trousseau), a anemia hemolítica microangiopática, a ceratose seborreica difusa (sinal de Leser-Trélat), acantose nigricans, poliarterite nodosa e nefropatia membranosa. (3-4,6-8)

Entre os achados laboratoriais encontram-se anemia microcítica microcrómica (por deficiência de ferro e/ou pela doença crónica), perda de sangue oculto nas fezes, alterações da função hepática (aumento da fosfatase alcalina) que possivelmente indica metastização para este órgão. (3)

Os marcadores tumorais, nomeadamente CEA, CA 19-9 e CA 72-4 são considerados pouco específicos, sendo a sua relevância maior na monitorização da evolução clínica do tumor. Outros marcadores como AFP e STn podem também avaliar o risco de envolvimento mais disseminado pelo tumor. Qualquer elevação destes marcadores é indicador de mau prognóstico, permitindo prever a sobrevida e monitorizar a resposta ao tratamento. (9)

Desta forma, com este estudo pretende-se fazer a caracterização epidemiológica desta neoplasia na região abrangida pelo CHCB, com o intuito de obter uma melhor descrição das suas particularidades. É espectável que este estudo possibilite mais conhecimento aos profissionais de saúde sobre neoplasia gástrica na região abrangida pelo CHCB.

Outro objetivo importante deste estudo é a análise de sobrevivência dos pacientes com displasia/adenocarcinoma (o mais comum dos tumores gástricos primários) que foram tratados e seguidos neste Centro Hospitalar. Um melhor conhecimento do padrão epidemiológico da neoplasia gástrica é importante no diagnóstico e tratamento desta patologia.

A alta prevalência do carcinoma gástrico em Portugal torna bastante pertinente efetuar um estudo nesta região. Portugal é um dos países da União Europeia em que incidência e mortalidade são elevadas por razões ainda não completamente compreendidas. Suscetibilidade genética, alta prevalência da infeção com *H.pylori* e possivelmente fatores dietéticos poderão ser relevantes. (1, 10-11)

Capítulo 2

Metodologia

2.1 - Tipo de estudo

Este trabalho é um estudo retrospectivo, observacional e descritivo. Para a sua elaboração foi necessária a recolha de dados anónimos existentes nos processos clínicos informatizados através do SClínico do CHCB.

2.2 - Procedimentos

Após autorizado o pedido feito ao Conselho de Administração, Comissão de Ética e Centro de Investigação e Inovação do CHCB para proceder ao desenvolvimento do estudo, foram solicitadas as seguintes listagens de pacientes:

- Ao serviço de Anatomia Patológica foram requisitados os registos de todos os pacientes que fizeram endoscopia digestiva alta com biópsias gástricas entre janeiro de 2010 a dezembro de 2012, utilizando a metodologia e classificação histológica da OMS. (12)

-Ao GEPI (Gabinete de Estatística, Planeamento da Informação para a Gestão) foram solicitadas as seguintes listagens:

- Pacientes que estiveram internados no CHCB entre janeiro de 2010 e dezembro de 2013 com os códigos 151, 151.1, 151.2, 151.3, 151.4, 151.5, 151.6, 151.7, 151.8 e 151.9 do sistema de codificação ICD-9-CM (International Classification of Diseases - 9th revision - Clinical Modification)
- Pacientes que foram submetidos a quimioterapia entre janeiro de 2010 e dezembro de 2013 com os códigos 151, 151.1, 151.2, 151.3, 151.4, 151.5, 151.6, 151.7, 151.8, 151.9 do sistema de codificação ICD-9-CM (International Classification of Diseases - 9th revision - Clinical Modification)

A recolha de dados relativos à sobrevivência terminou a 28 de novembro de 2014.

2.3 - Amostra e seleção dos participantes

Com os dados recolhidos há, segundo os registos de Anatomia patológica, 1175 pacientes que fizeram biópsias gástricas através de endoscopia digestiva alta entre janeiro de 2010 e dezembro de 2012.

Com os doentes internados entre janeiro de 2010 e dezembro de 2013 foram estudados 172 pacientes com o diagnóstico de neoplasia maligna gástrica.

Quanto aos pacientes que foram submetidos a sessões de quimioterapia, foram pesquisados 26 pacientes entre janeiro de 2010 e dezembro de 2013 com o diagnóstico de neoplasia maligna gástrica.

No total perfizeram 1373 pacientes em que foram recolhidos dados nos processos clínicos (a maioria tinha patologia benigna). No entanto apenas alguns destes pacientes possuem os critérios para inclusão neste estudo.

Como critérios de inclusão, os pacientes têm de ser portadores de displasia (baixo e alto grau) e/ou neoplasia maligna gástrica que fora diagnosticada por EDA e/ou anatomia patológica entre janeiro de 2010 e dezembro de 2012.

Como critérios de exclusão estavam aqueles pacientes que apesar de terem sido tratados entre 2010 e 2012 no CHCB o seu diagnóstico foi efetuado antes de 2010 ou após 2012.

Aqueles doentes diagnosticados durante este período e submetidos a tratamento após 2012 incluem-se no estudo pois o seu diagnóstico foi feito na janela de tempo escolhida (entre janeiro de 2010 e dezembro de 2012).

Foram excluídos os pacientes que a meio do seguimento por este hospital tenham decidido ir para outro país fazer tratamentos.

Dessa forma, após a escolha dos pacientes que cumpriam todos os critérios de inclusão neste estudo ficaram como amostra 116 pacientes diagnosticados, seguidos e tratados pelo CHCB entre janeiro de 2010 e dezembro de 2012.

2.4- Recolha de dados

Os dados para o estudo foram recolhidos através do SClínico no CHCB. Procedeu-se à recolha da informação clínica analisando os antecedentes pessoais, familiares, exames complementares de diagnóstico, tratamentos efetuados e datas importantes na história da doença. Foram então recolhidos os seguintes dados:

- Nº processo clínico
- Sexo
- Data de nascimento
- Data de diagnóstico (por anatomia patológica ou endoscopia digestiva alta no caso de não se ter recolhido amostras de tecido gástrico por impossibilidade)
- Localização da neoplasia nas diversas regiões do estômago
- Classificação histológica obtida por anatomia patológica, se aplicável
- Estadiamento consoante o sistema de classificação TMN

- Tipo de tratamento(s) realizado(s)
 - Cirurgia
 - Quimioterapia
 - Endoscópico
 - Paliativo/Suporte
 - Outros
- Presença de metástases ao diagnóstico, se aplicável
 - Se presentes em que localização
- Comorbilidades no diagnóstico
 - Cardíacas, respiratórias, renais, endócrinas, hepáticas, digestivas, neurológicas, psiquiátricas, outras
- Antecedentes patológicos
- Fatores comportamentais de consumo
- Data de falecimento, se aplicável

2.5 - Procedimentos estatísticos

A análise de dados deste estudo foi realizada com recurso ao IBM SPSS statistics - versão 22. (13) Na análise exploratória foram determinadas as frequências absolutas (n), relativas (%) e ainda a média e o desvio padrão (DP).

Nas análises de sobrevivência foram calculadas estimativas Kaplan-Meier, complementadas pela comparação entre curvas de sobrevivência, recorrendo aos testes log-rank, quando não ocorreu cruzamento entre as funções de sobrevivência, ou Wilcoxon generalizado, quando esse cruzamento ocorreu. (14) Foram ainda implementadas regressões de Cox univariadas, para estimar o risco de morte, associado às variáveis estatisticamente significativas, avaliadas na comparação das curvas de sobrevivência.

Capítulo 3

Resultados

3.1 - Caracterização da amostra

A amostra foi constituída por 116 doentes com quatro tipos diferentes de neoplasia: 100 com adenocarcinoma/displasia (86,2%), cinco com linfomas (4,3%), três com GIST (2,6%) e oito com tipo desconhecido (6,9%), sendo este último apenas identificado por avaliação de endoscopia digestiva alta (Tabela 1).

Todos os doentes com GIST eram homens, quatro doentes com linfoma eram mulheres (80%) e dos desconhecidos, cinco eram do sexo feminino (62,5%).

Os GIST eram todos de baixo grau e os linfomas dividiam-se entre linfomas MALT de baixo grau (40%) ou linfoma B difuso de grandes células (60%). Os GIST distribuíram-se pelo cárdia, região antro-pilórica e corpo. A localização dos linfomas foi também bastante divergente, estando distribuídos pela região antro-pilórica (20%), corpo (40%), fundo (20%) e duas ou mais zonas (20%). Já a localização dos cancros de histologia desconhecida concentrou-se na região antro-pilórica (50%) e corpo (37,5%); apenas um com localização NCOP (12,5%).

Em relação ao estadiamento todos dos GIST foram classificados como IA. Já os linfomas foram classificados com o estadiamento III (40%), IV (40%) e NA (20%). Estes dois tumores foram estadiados consoante o sistema da AJCC. (15)

O tratamento dos GIST variou entre a quimioterapia adjuvante (66,7%) e quimioterapia isolada (33,3%). Nos linfomas a abordagem terapêutica variou entre quimioterapia isolada (60%), tratamento paliativo/suporte (20%) e radioterapia mais quimioterapia (20%). Nos tumores de histologia desconhecida a maioria teve tratamento paliativo/suporte (87,5%) e apenas um tinha quimioterapia isolada (12,5%).

Nenhum GIST metastizou, ao contrário dos linfomas, em que 40% metastizaram (sem localização especificada) e, nos tumores de histologia desconhecida, 37,5% de doentes metastizaram para o fígado (n=1), pulmão (n=1) ou disseminado (n=1).

Quanto às comorbilidades, há a destacar a HTA como a patologia mais prevalente em todos os casos (66,7% nos GIST, 80% nos linfomas e 75% nos tumores de histologia desconhecida), DM 2 presente em 60% dos pacientes com linfoma e antecedentes de outras neoplasias primárias em metade dos pacientes com tumores de histologia desconhecida.

Os GIST foram diagnosticados no ano 2011 (66,7%) e 2012 (33,3%), os linfomas foram diagnosticados no ano 2010 (40%), 2011 (20%) e 2012 (40%) e os cancros de histologia desconhecida em 2011 (50%) e 2012 (50%).

A idade média ao diagnóstico nos GIST foi de 53,87 anos (DP= 5,32), nos linfomas foi de 76,51 anos (DP=6,58) e nos de histologia desconhecida foi de 86,76 anos (DP=6,47).

Tabela 1. Caracterização dos GIST, linfomas e tumores de histologia desconhecida

	GIST (N= 3)	LINFOMAS (N= 5)	DESCONHECIDA (N= 8)
Sexo n (%)			
Masculino	3 (100%)	1 (20%)	3 (37,5%)
Feminino	0 (0%)	4 (80%)	5 (62,5%)
Tipo de neoplasia n (%)			
GIST baixo grau	3 (100%)	-	-
Linfoma MALT (baixo grau)	-	2 (40%)	-
Linfoma B Difuso de Grandes Células	-	3 (60%)	-
Localização n (%)			
Cárdia	1 (33,(3)%)	-	-
Fundo	-	1 (20%)	-
Corpo	1 (33,(3)%)	2 (40%)	3 (37,5%)
Antro pilórico	1 (33,(3)%)	1 (20%)	4 (50%)
Duas ou mais zonas	-	1 (20%)	-
NCOP	-	-	1 (12,5%)
Estadiamento n (%)			
IA	3 (100%)	-	-
III	-	2 (40%)	-
IV	-	2 (40%)	3 (37,5%)
NA	-	1 (20%)	5 (62,5%)
Tratamento n (%)			
QT Adjuvante	2 (66,7%)	-	-
Apenas QT	1 (33,3%)	3 (60%)	1 (12,5%)
RT + QT	-	1 (20%)	-
Paliativo/Suporte	-	1 (20%)	7 (87,5%)
Metástases n (%)	0 (0%)	2 (40%)	3 (37,5%)
Localização das metástases n (%)			

Neoplasia Gástrica: Caracterização epidemiológica e análise de sobrevivência nos pacientes do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

Fígado	-	-	1 (33,(3)%)
Pulmão	-	-	1 (33,(3)%)
Disseminada	-	-	1 (33,(3)%)
Outras	-	1 (50%)	-
NA	-	1 (50%)	-
Comorbilidades n (%)			
HTA	2 (66,7%)	4 (80%)	6 (75%)
FA	-	-	3 (37,5%)
EAM/Angina de peito	1 (33,3%)	-	-
Insuficiência cardíaca	-	-	2 (25%)
Bloqueios cardíacos	-	-	2 (25%)
DPOC	-	-	2 (25%)
Hérnia diafragmática	-	1 (20%)	1 (12,5%)
Doenças esófago	-	1 (20%)	-
Litíase Biliar	-	-	1 (12,5%)
IRC	-	1 (20%)	-
Nefrite	-	1 (20%)	-
Dislipidemia	-	2 (40%)	1 (12,5%)
DM 2	-	3 (60%)	1 (12,5%)
Obesidade	-	2 (40%)	1 (12,5%)
Demência	-	-	2 (25%)
Depressão	1 (33,(3)%)	-	-
Fumador	1 (33,(3)%)	-	-
Outra neoplasia maligna no presente	-	2 (40%)	1 (12,5%)
Antecedentes de neoplasias malignas	-	-	4 (50%)
Ano de diagnóstico n (%)			
2010	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)
2011	2 (66,7%)	1 (20%)	4 (50%)
2012	1 (33,3%)	2 (40%)	4 (50%)
Idade ao diagnóstico Média (DP)			
	53,87 (5,32)	76,51 (6,58)	86,76 (6,47)
Idade de morte Média (DP)			
	57,06 (4,85)	79,26 (5,00)	87,49 (6,92)

Dos 100 doentes com displasia/adenocarcinoma, 67% eram do sexo masculino e 33% do sexo feminino (Tabela 2).

O tipo de neoplasia mais frequente foi o adenocarcinoma do tipo intestinal (51%), seguido pelo adenocarcinoma do tipo difuso (23%), displasia de baixo grau (12%), displasia de alto grau (8%) e adenocarcinoma misto (6%). Os adenocarcinomas foram classificados

histologicamente segundo a classificação de Lauren conforme os critérios e metodologia da OMS. (12,16)

Quanto às idades médias de diagnóstico, a displasia de baixo grau tinha uma média de 71,33 anos (DP=11,70), a displasia de alto grau com uma média de 75,87 anos (DP=9,62), o adenocarcinoma de tipo intestinal com uma média de 76,16 anos ao diagnóstico (DP=10,92), o adenocarcinoma tipo difuso com uma média de 69,62 anos (DP=13,25) e o adenocarcinoma tipo misto com uma média de 68,98 (DP=9,51)

A localização dos adenocarcinomas/displasia foi maioritariamente na região antro-pilórica (54%), 20% estavam situados no corpo, 9% tinha localização NCOP e os restantes estavam distribuídos pelo fundo (6%), cárdia (5%), duas ou mais zonas (3%), grande curvatura (2%) e pequena curvatura (1%).

O tamanho (T) foi classificado como T1 (30,6%), T2 (10,2%), T3 (26,5%), T4 (32,7%) nos pacientes com adenocarcinoma, naqueles em que seja aplicável a avaliação do tamanho. Em 53% dos adenocarcinomas/displasia não foi possível avaliar o número de nódulos envolvidos, 20% não tinha qualquer nódulo envolvido, 8% tinham envolvimento N1, 12% tinham envolvimento N2 e 7% tinham envolvimento N3. Relativamente às metástases, 27% dos adenocarcinomas tinha metastizado. A localização das metástases, quando foi possível especificar, foi principalmente disseminada (29,6%) ou no fígado (22,(2)%). Apenas uma metástase foi no pulmão. A maioria das metástases foi classificada no grupo “outras localizações” (44,(4)%).

O estadiamento mais frequente dos adenocarcinomas (segundo a classificação TMN da AJCC (15)) foi o IV (27%). Nos restantes adenocarcinomas os mais frequentes foram IA (10%), IB (3%), IIA (7%), IIB (7%), IIIA (5%), IIIB (4%) e IIIC (6%). A displasia de baixo grau contou com 12% e a displasia de alto grau com 8% dos casos.

O tratamento mais frequentemente utilizado foi o paliativo/suporte (43%), seguido pela gastrectomia parcial com transposição jejunal (“Roux-en-Y”) (23%). Os restantes tratamentos foram: QT adjuvante (9%), gastrectomia total (8%), endoscópio (6%), QT isolada (4%), seguimento, gastrectomia parcial com anastomose ao jejunum (Bilroth 2) e gastrectomia total com interposição intestinal, todos com 2% e QT neoadjuvante ou de indução (1%).

Relativamente às comorbilidades (Tabela 3), as mais prevalentes são a HTA, dislipidemia e insuficiência cardíaca com 54%, 27% e 15% respetivamente. 8% dos doentes tinham úlcera gástrica, 7% tinham dispepsia, 4% tinham úlcera duodenal e 4% tinham realizado cirurgia gástrica prévia.

O diagnóstico dos adenocarcinomas/displasia distribuiu-se de forma aproximada entre 2010 (38%), 2011 (31%) e 2012 (31%).

A idade média da morte foi dos pacientes com displasia de baixo e alto grau foram de 78,95 (DP=9,35) e 76,17 (DP=12,44), respetivamente.

Quanto aos adenocarcinomas, aqueles que eram do tipo intestinal tinham como idade média de morte 77,40 anos (DP=10,55), os do tipo difuso 72,14 (DP=13,12) e os mistos de 71,01 (DP=11,87).

Tabela 2. Caracterização da displasia/adenocarcinoma

	Adenocarcinoma/displasia (n= 100)
Sexo n (%)	
Masculino	67 (67%)
Feminino	33 (33%)
Tipo de neoplasia n (%)	
Displasia de baixo grau	12 (12%)
Displasia de alto grau	8 (8%)
Adenocarcinoma tipo intestinal	51 (51%)
Adenocarcinoma tipo difuso	23 (23%)
Adenocarcinoma misto	6 (6%)
Localização n (%)	
Cárdia	5 (5%)
Fundo	6 (6%)
Corpo	20 (20%)
Antro pilórico	54 (54%)
Pequena curvatura	1 (1%)
Grande curvatura	2 (2%)
NCOP	9 (9%)
Duas ou mais zonas	3 (3%)
Tamanho (T) n (%)	
T1	15 (30,6%)
T2	5 (10,2%)
T3	13 (26,5%)
T4	16 (32,7%)
N (Gânglios Linfáticos Regionais) n (%)	
N0	20 (20%)
N1	8 (8%)

N2	12 (12%)
N3	7 (7%)
NA	53 (53%)
Metástases	
Localização das metástases n (%)	27 (27%)
Fígado	6 (22,(2)%)
Pulmão	1 (3,7%)
Disseminada	8 (29,6%)
Outras	12 (44,(4)%)
Estadiamento TMN n (%)	
IA	10 (10%)
IB	3 (3%)
IIA	7 (7%)
IIB	7 (7%)
IIIA	5 (5%)
IIIB	4 (4%)
IIIC	6 (6%)
IV	27 (27%)
Displasia de baixo grau	12 (12%)
Displasia de alto grau	8 (8%)
NA	11 (11%)
Tratamento n (%)	
Gastrectomia parcial com anastomose ao jejuno (Bilroth 2)	2 (2%)
Gastrectomia parcial com transposição jejunal	23 (23%)
Gastrectomia total	8 (8%)
Gastrectomia total com interposição intestinal	2 (2%)
QT neoadjuvante ou de indução	1 (1%)
QT adjuvante	9 (9%)
QT isolada	4 (4%)
Endoscópio	6 (6%)
Paliativo/Suporte	43 (43%)
Seguimento	2 (2%)
Ano de diagnóstico n (%)	
2010	38 (38%)
2011	31 (31%)
2012	31 (31%)
Idade ao diagnóstico Média (DP)	
Displasia de baixo grau	71,33 (11,70)

Displasia de alto grau	75,87 (9,62)
Adenocarcinoma tipo intestinal	76,16 (10,92)
Adenocarcinoma tipo difuso	69,62 (13,25)
Adenocarcinoma misto	68,98 (9,51)
Idade de morte Média (DP)	
Displasia baixo grau	78,95 (9,35)
Displasia de alto grau	76,17 (12,44)
Adenocarcinoma tipo intestinal	77,40 (10,55)
Adenocarcinoma tipo difuso	72,14 (13,12)
Adenocarcinoma misto	71,01 (11,87)

Tabela 3. Comorbilidades da displasia/adenocarcinoma

Comorbilidades n (%)	
Cardíacas	
HTA	54 (54%)
FA	8 (8%)
Insuficiência Cardíaca	15 (15%)
Portador pacemaker	3 (3%)
Bloqueios cardíacos	6 (6%)
Valvulopatias	4 (4%)
EAM/Angina de peito	8 (8%)
Respiratórias	
Insuficiência Respiratória Crónica	1 (1%)
Asma	6 (6%)
DPOC	14 (14%)
Fibrose pulmonar	4 (4%)
Outras doenças pulmonares	5 (5%)
Hérnia diafragmática	14 (14%)
Sistema digestivo	
DII	1 (1%)
Doenças esófago	4 (4%)
Diverticulose	5 (5%)
Cisto pâncreas	2 (2%)
Litíase Biliar	12 (12%)
Úlcera gástrica	8 (8%)
Úlcera duodenal	4 (4%)
Dispepsia	7 (7%)
Gastrite	7 (7%)
Cirurgia gástrica prévia	4 (4%)

Renais	
IRC	3 (3%)
Nefrite	1 (1%)
Hepáticas	
Doença hepática não alcoólica	3 (3%)
Cirrose alcoólica	2 (2%)
HTPortal	1 (1%)
Hepatite	1 (1%)
Endócrino-metabólicas	
Dislipidemia	27 (27%)
DM 2	14 (14%)
Obesidade	9 (9%)
Neurológicas	
Demência	9 (9%)
AVC	5 (5%)
Doença desmielinizante	2 (2%)
Alzheimer	2 (2%)
Psiquiátricas	
Depressão	11 (11%)
Neoplásicas	
Outras neoplasias malignas no presente	4 (4%)
Antecedentes de neoplasias malignas	6 (6%)
Fatores sociais/comportamentais	
Acamado	5 (5%)
Fumador	4 (4%)
Ex-fumador	7 (7%)
Alcoolismo	2 (2%)

3.2 - Análises de sobrevivência

A mediana do tempo de sobrevivência global foi de 14 meses para os 100 doentes com adenocarcinoma/displasia, com mínimo de seis dias e máximo de 58 meses.

As estimativas de sobrevivência global foram de 52% no primeiro ano, 39,5% aos três anos e 34,9% aos quatro anos (Tabela 3). A sobrevivência no final do estudo (58 meses) coincidiu com

a sobrevivência a quatro anos (34,9%), pelo que se conclui que nenhum indivíduo morreu nos últimos dez meses do estudo (Figura 1).

Tabela 4. Estimativas de sobrevivência Kaplan-Meier

Estimativas de sobrevivência Kaplan-Meier		
1 ano	3 anos	4 anos
52,0%	39,5%	34,9%

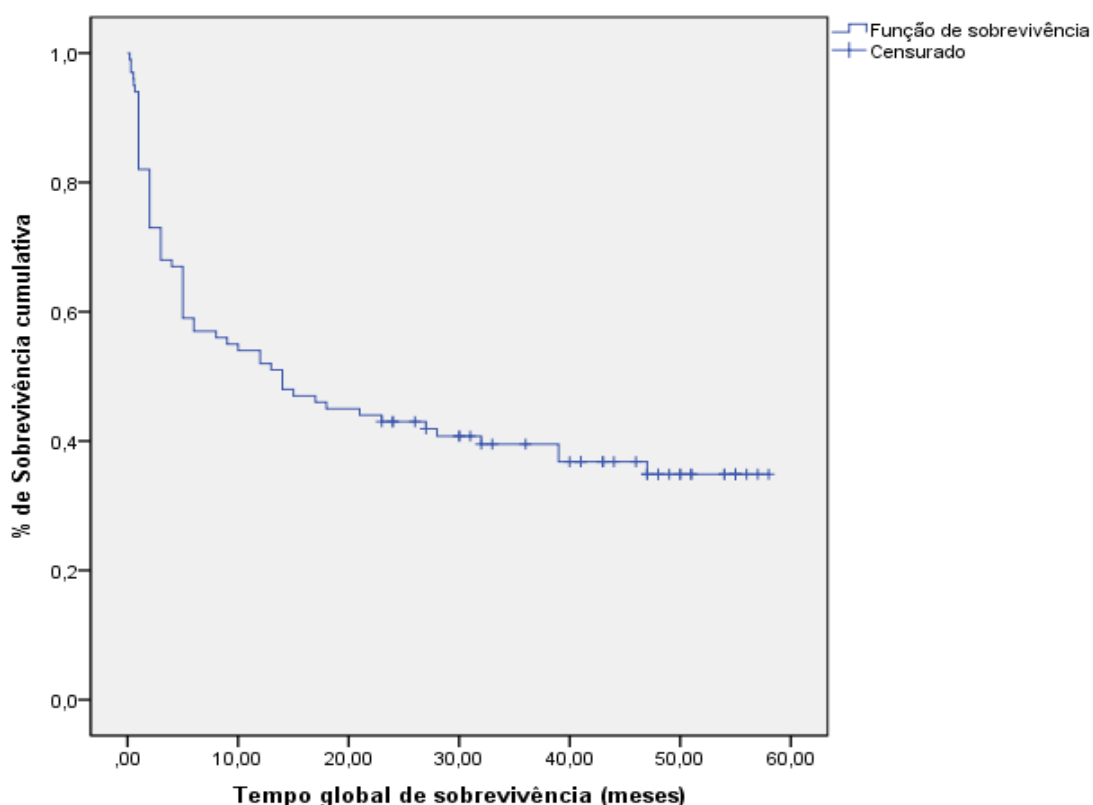


Figura 1. Curva de sobrevivência global

De seguida foram comparadas as estimativas de sobrevivência Kaplan-Meier tendo em conta cada uma das variáveis independentes.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na relação da sobrevivência com as variáveis sexo, tamanho do tumor, localização das metástases, HTA, FA, insuficiência cardíaca, portador de pacemaker, bloqueios aurículo-ventriculares, valvulopatias, EAM/Angina de peito, insuficiência respiratória crónica, asma, DPOC, fibrose pulmonar, hérnia diafragmática, outras doenças pulmonares, DII, doenças esofágicas, diverticulose, úlcera gástrica, úlcera duodenal, dispepsia, cirurgia gástrica prévia, insuficiência renal

crónica, nefrite, doença hepática não alcoólica, cirrose alcoólica, HTportal, hepatite, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, obesidade, demência, AVC, doença desmielinizante, Alzheimer, acamado, fumador, ex-fumador e alcoolismo.

Devido à importância das variáveis sexo e tamanho do tumor foi avaliada a relação destes com a idade, número de gânglios envolvidos, estadiamento e presença de metástases. No sexo não foi encontrada qualquer relação com outras variáveis pelo que se conclui que esta variável parece não ter impacto na diferenciação da sobrevivência. Relativamente ao tamanho do tumor, foi encontrada, como seria de esperar uma relação com o estadiamento e também com o número de gânglios envolvidos, pelo que se conclui que apesar de não existir uma relação estatisticamente significativa direta entre o tamanho do tumor e a sobrevivência, esta variável tem impacto, pelo menos em parte, na sobrevivência, devido ao facto de estar relacionada com outras que apresentam essa relação.

Grande parte destes resultados podem ser explicados pelo número reduzido de doentes nos grupos. A Tabela 4 mostra que, com exceção do sexo (n= 100), HTA (n= 54), tamanho do tumor (n= 49) e dislipidemia (n= 27), onde a dimensão dos grupos pode ser considerada razoável, todas as restantes variáveis não tiveram observações em número suficiente para que a análise pudesse ser considerada totalmente válida. Deste modo, considerou-se que a ausência de diferenças significativas de sobrevivência global no que se refere ao sexo, tamanho do tumor, HTA e dislipidemia não pode ser atribuída à reduzida dimensão da amostra. Apesar da dimensão total dos grupos na variável de localização das metástases ser de 27, não se inclui esta variável no conjunto anterior, devido ao desequilíbrio e dispersão dos dados pelas suas categorias. Nesta e nas restantes variáveis, como foram observadas poucas ocorrências não podem ser retiradas conclusões válidas quanto às análises de sobrevivência.

Tabela 5. Análise descritiva das variáveis não significativas

	Vivo		Morto	
	n	%	n	%
Sexo (n= 100)				
Masculino	27	40,3%	40	59,7%
Feminino	10	30,3%	23	69,7%
T (n= 49)				
T1	7	46,7%	8	53,3%
T2	2	40,0%	3	60,0%
T3	5	38,5%	8	61,5%
T4	3	18,8%	13	81,3%

Localização das metástases (n= 27)				
Fígado (n= 6)	1	16,7%	5	83,3%
Pulmão (n= 1)	0	0,0%	1	100,0%
Outras (n= 8)	1	12,5%	7	87,5%
Disseminada (n= 12)	0	0,0%	12	100,0%
Comorbilidades cardíacas				
HTA (n= 54)	18	33,3%	36	66,7%
FA (n= 8)	3	37,5%	5	62,5%
Insuficiência cardíaca (n= 15)	8	53,3%	7	46,7%
Pacemaker (n= 3)	1	33,3%	2	66,7%
Bloqueios cardíacos (n= 6)	3	50,0%	3	50,0%
Valvulopatias (n= 4)	3	75,0%	1	25,0%
EAM/Angina de peito (n=8)	4	50,0%	4	50,0%
Comorbilidades respiratórias				
Insuficiência respiratória crónica (n= 1)	1	100,0%	0	0,0%
Asma (n= 6)	5	83,3%	1	16,7%
DPOC (n= 14)	8	57,1%	6	42,9%
Fibrose pulmonar (n= 4)	3	75,0%	1	25,0%
Hérnia diafragmática (n= 14)	7	50,0%	7	50,0%
Outras doenças pulmonares (n= 5)	3	60,0%	2	40,0%
Comorbilidades do sistema digestivo				
DII (n= 1)	1	100,0%	0	0,0%
Doenças esófago (n= 4)	2	50,0%	2	50,0%
Diverticulose (n= 5)	2	40,0%	3	60,0%
Úlcera gástrica (n= 8)	2	25,0%	6	75,0%
Úlcera duodenal (n= 4)	2	50,0%	2	50,0%
Dispepsia (n= 7)	4	57,1%	3	42,9%
Cirurgia gástrica prévia (n= 4)	1	25,0%	3	75,0%
Comorbilidades Renais				
IRC (n= 3)	2	66,7%	1	33,3%
Nefrite (n= 1)	0	0,0%	1	100,0%
Comorbilidades hepáticas				
Doença hepática não alcoólica (n= 3)	1	33,3%	2	66,7%
Cirrose alcoólica (n= 2)	1	50,0%	1	50,0%
HTPortal (n= 1)	0	0,0%	1	100,0%
Hepatite (n= 1)	0	0,0%	1	100,0%
Comorbilidades endócrino-metabólicas				

Dislipidemia (n= 27)	14	51,9%	13	48,1%
DM 2 (n= 14)	4	28,6%	10	71,4%
Obesidade (n= 9)	4	44,4%	5	55,6%
Comorbilidades Neurológicas				
Demência (n= 9)	3	33,3%	6	66,7%
AVC (n= 5)	2	40,0%	3	60,0%
Doença desmielinizante (n= 2)	1	50,0%	1	50,0%
Doença alzheimer (n= 2)	2	100,0%	0	0,0%
Fatores sociais/comportamentais				
Acamado (n= 5)	2	40,0%	3	60,0%
Fumador (n= 4)	2	50,0%	2	50,0%
Ex fumador (n= 7)	2	28,6%	5	71,4%
Alcoolismo (n= 2)	1	50,0%	1	50,0%

De seguida são apresentadas as estimativas Kaplan-Meier (Tabela 6) tendo em conta as variáveis independentes do tipo qualitativo cujos resultados foram estatisticamente significativos na comparação das funções de sobrevivência pelos testes log-rank ou Wilcoxon generalizado. As curvas de sobrevivência são apresentadas em Anexo.

Relativamente ao tipo de neoplasia ($p=0,04$) os tumores classificados histologicamente como adenocarcinomas do tipo difuso foram aqueles com pior prognóstico, com sobrevivência de 13,0% ao quarto ano. Os adenocarcinomas mistos foram os segundos na escala de pior prognóstico com estimativa de 25,0% de sobrevivência ao quarto ano. Os adenocarcinomas do tipo intestinal e a displasia de alto grau obtiveram estimativas aproximadas e a displasia de baixo-grau foi a alteração histológica com melhor prognóstico (sobrevivência de 75,0% ao quarto ano).

Na localização ($p=0,01$), as alterações localizadas na pequena e grande curvatura foram os de pior prognóstico (0,0% de sobrevivência). Contudo estes dados devem ser encarados com prudência devido à reduzida dimensão da amostra nestes grupos ($n= 1$ e $n=2$). A localização NCOP teve uma das piores estimativas com 11,1% de sobrevivência ao quarto ano. Os cancros com duas ou mais zonas obtiveram o melhor prognóstico, apesar da dimensão amostral ser bastante reduzida ($n=3$). Neste sentido, os cancros localizados no corpo obtiveram um dos melhores prognósticos com estimativa de 40,0% de sobrevivência ao quarto ano.

Quanto ao envolvimento ganglionar ($p=0,04$), os doentes de pior prognóstico tinham envolvimento N2 (nenhum sobrevivente ao quarto ano) ou N3 (14,3% de sobrevivência ao quarto ano). Os doentes de melhor prognóstico tinham envolvimento N1 (25,0% de sobrevivência ao quarto ano) ou N0 (50,1% de sobrevivência ao quarto ano).

Os doentes com metástases ($p < 0,001$) tiveram pior prognóstico (7,4% de sobrevivência ao quarto ano) comparativamente aos doentes cujos tumores não metastizaram (45,8% de sobrevivência ao quarto ano).

Em relação ao estadiamento ($p < 0,001$) os doentes de pior prognóstico, com estadio IIIB, obtiveram estimativas de sobrevivência ao primeiro ano de 25,0% e 0,0% ao terceiro e quarto anos. O estadiamento IIIA obteve uma estimativa de sobrevivência de 60,0% ao primeiro ano, 40,0% ao terceiro ano e 0,0% no quarto ano e o estadiamento IIIC teve estimativas de sobrevivência de 50,0%, 16,7% e 16,7%, nos períodos considerados. O estadiamento mais frequente, o IV ($n=27$) coincidiu com um dos estadiamentos de pior prognóstico com estimativas de sobrevivência de 18,5% ao primeiro ano, 11,1% ao terceiro ano e 7,4% ao quarto ano. A displasia de baixo grau (75,0% de sobrevivência ao quarto ano) e o estadiamento IB (todos os doentes estão vivos no final do primeiro ano e a estimativa de sobrevivência é de 66,7% até final do estudo) têm os melhores prognósticos do estudo.

Relativamente ao tratamento ($p < 0,001$), o pior prognóstico foi identificado nos doentes que realizaram gastrectomia parcial com anastomose ao jejuno (Bilroth 2), embora apenas dois doentes tenham sido submetidos a este tratamento. Um dos piores prognósticos foi encontrado nos doentes cujo tratamento foi paliativo ou de suporte com estimativa de sobrevivência de 30,2% no primeiro ano, 20,7% no terceiro e 17,7% no quarto ano. Todos os doentes que realizaram tratamento endoscópico sobreviveram, ocorrendo o mesmo com os doentes em seguimento ($n=2$) e o único doente com QT neoadjuvante.

Quanto à presença de outras doenças malignas no momento ($p < 0,001$), os doentes com esta característica tiveram pior prognóstico. Neste grupo de doentes não se observaram sobreviventes para além do primeiro ano, ao contrário dos doentes sem outras doenças malignas, cuja estimativa de sobrevivência foi de 56,2% ao primeiro ano, 41,2% ao terceiro ano e 36,3% ao quarto ano. Quando foi avaliado o prognóstico dos doentes com antecedentes de outras doenças malignas ($p=0,03$) os resultados foram aproximados, com a diferença da estimativa de sobrevivência destes doentes ser superior no primeiro ano (16,7%).

Por fim foram ainda encontrados resultados estatisticamente significativos tendo em conta a depressão ($p=0,02$), com pior prognóstico nos doentes sem depressão, cuja estimativa de sobrevivência foi de 29,6% ao quarto ano, comparativamente com a estimativa de sobrevivência dos doentes deprimidos, que foi invariavelmente de 72,7%. Tendo em conta estes resultados foram investigadas as relações da variável depressão com o número de gânglios envolvidos e a presença de metástases. Dos doentes com depressão, 62,5% não tinham gânglios envolvidos, ao passo que nos doentes sem depressão este valor foi 38,5%, sugerindo que neste grupo existiam mais doentes com pelo menos envolvimento N1. No que se

refere às metástases, 18,2% dos doentes com depressão tinham metástases, sendo este valor de 30,5% nos doentes sem depressão.

Tabela 6. Estimativas de sobrevivência Kaplan-Meier e comparações por grupos

	Estimativas de sobrevivência			Comparação
	1 ano	3 anos	4 anos	
Tipo de neoplasia (n= 100)				
Displasia de baixo grau (n= 12)	75,0%	75,0%	75,0%	p= 0,04
Displasia de alto grau (n= 8)	37,5%	37,5%	37,5%	
Adenocarcinoma tipo intestinal (n= 51)	54,9%	39,9%	36,3%	
Adenocarcinoma tipo difuso (n= 23)	39,1%	17,4%	13,0%	
Adenocarcinoma misto (n= 6)	50,0%	50,0%	25,0%	
Localização do tumor (n= 100)				
Cárdia (n= 5)	40,0%	40,0%	40,0%	p=0,01
Antro pilórico (n= 54)	61,1%	45,4%	37,7%	
Fundo (n= 6)	33,3%	33,3%	33,3%	
Corpo (n= 20)	50,0%	40,0%	40,0%	
Pequena curvatura (n= 1)	0,0%	0,0%	0,0%	
Grande curvatura (n= 2)	0,0%	0,0%	0,0%	
NCOP (n= 9)	22,2%	11,1%	11,1%	
Duas zonas ou mais (n= 3)	100,0%	66,7%	66,7%	
N Gânglios Regionais envolvidos (n= 47)				
N0 (n= 20)	75,0%	58,5%	50,1%	p=0,04
N1 (n= 8)	50,0%	25,0%	25,0%	
N2 (n= 12)	25,0%	16,7%	0,0%	
N3 (n= 7)	47,1%	14,3%	14,3%	
Metástases (n= 93)				
Não (n= 66)	66,7%	50,7%	45,8%	p<0,001
Sim (n= 27)	14,8%	7,4%	7,4%	
Estadiamento TMN (n= 89)				
IA (n= 10)	60,0%	40,0%	40,0%	p<0,001
IB (n= 3)	100,0%	66,7%	66,7%	
IIA (n= 7)	85,7%	71,4%	47,6%	
IIB (n= 7)	42,9%	42,9%	42,9%	
IIIA (n= 5)	60,0%	40,0%	0,0%	
IIIB (n= 4)	25,0%	0,0%	0,0%	
IIIC (n= 6)	50,0%	16,7%	16,7%	

IV (n= 27)	18,5%	11,1%	7,4%	
Displasia de baixo grau (n= 8)	75,0%	75,0%	75,0%	
Displasia de alto grau (n= 12)	37,5%	37,5%	37,5%	
Tratamento				
Gastrectomia parcial com anastomose ao jejuno (Bilroth 2) (n= 2)	0,0%	0,0%	0,0%	
Gastrectomia parcial com transposição jejunal (n= 23)	78,3%	60,2%	46,4%	
Gastrectomia total (n= 8)	50,0%	37,5%	37,5%	
Gastrectomia total com interposição intestinal (n= 2)	50,0%	50,0%	50,0%	
QT neoadjuvante ou de indução (n= 1)	100,0%	100,0%	100,0%	p<0,001
Adjuvante (n= 9)	66,7%	29,6%	29,6%	
Apenas QT (n= 4)	25,0%	25,0%	25,0%	
Endoscópio (n= 6)	100,0%	100,0%	100,0%	
Paliativo/Suporte (n= 43)	30,2%	20,7%	17,7%	
Seguimento (n= 2)	100,0%	100,0%	100,0%	
Outras doenças malignas no presente (n= 100)				
Não (n= 96)	56,2%	41,2%	36,3%	p<0,001
Sim (n= 4)	0,0%	0,0%	0,0%	
Antecedentes de neoplasias malignas (n= 100)				
Não (n= 94)	54,3%	42,2%	37,2%	p=0,03
Sim (n= 6)	16,7%	0,0%	0,0%	
Depressão (n= 100)				
Não (n=89)	49,4%	35,3%	29,6%	p=0,02
Sim (n=11)	72,7%	72,7%	72,7%	

Por fim são apresentadas as estimativas de risco para as variáveis que na regressão de Cox, obtiveram pelo menos um resultado estatisticamente significativo (Tabela 7). Os adenocarcinomas do tipo difuso apresentam um risco de mortalidade mais de cinco vezes superior aos de displasia de baixo grau (HZ= 5,31; IC 95%= [1,57; 17,99]; p=0,01), considerada nesta variável como a referência. Os adenocarcinomas do tipo intestinal (HZ= 3,24; IC 95%= [0,99; 10,63]; p=0,05) e adenocarcinoma misto (HZ= 3,56; IC 95%= [0,79; 15,92]; p=0,097) têm um risco acrescido mais de três vezes superior face à displasia de baixo grau, embora os resultados sejam considerados pouco significativos (p<0,10).

Ter envolvimento ganglionar N2 representa um risco de morte quatro vezes superior comparativamente a quem não tem qualquer gânglio envolvido (HR= 4,02; IC 95%= [1,61; 10,03]; p<0,001). Ter envolvimento N3 foi também um fator de risco, embora pouco

significativo ($p < 0,10$), com um risco de mortalidade quase três vezes superior comparativamente a doentes sem envolvimento de qualquer gânglio (HR= 2,72; IC 95%= [0,93; 7,93]; $p=0,07$).

Doentes com metástases têm 3,6 vezes mais risco de morrer (HZ= 3,61; IC 95%= [2,11; 6,18]; $p < 0,001$).

O estadiamento foi um fator de risco para a mortalidade, principalmente para os doentes com estadio IV, onde o risco de morte é mais de três vezes superior, quando comparado com o IA (HZ= 3,58; IC 95%= [1,36; 9,45]; $p=0,01$). Ainda no estadiamento, os doentes cujo tumor foi estadiado com IIIB apresentaram um risco acrescido de mortalidade 3,61 vezes superior face aos doentes com estadiamento IA (HZ= 3,61; IC 95%= [0,96; 13,60]; $p=0,06$), com um resultado pouco significativo ($p < 0,10$).

Ter outras doenças malignas ao diagnóstico acarreta o maior risco identificado neste estudo, com sete vezes maior risco de mortalidade (HZ= 7,16; IC 95%= [2,49; 20,62]; $p < 0,001$). Doentes com antecedentes de doenças malignas têm mais de duas vezes o risco de morte (HZ= 2,39; IC 95%= [1,02; 5,59]; $p=0,04$).

Por fim, ter depressão foi fator protetor da mortalidade, com risco de morte reduzida em 3,58 vezes (HZ= 0,28; IC 95%= [0,09; 0,90]; $p=0,03$). Este resultado pode ser explicado pelo que já foi referido no cálculo das estimativas de sobrevivência: 62,5% dos doentes deprimidos não tinha gânglios envolvidos e apenas 18,2% tinham metástases.

Tabela 7. Regressões de Cox univariadas

	Hazard Ratio (HZ)	IC 95% HZ	p-valor
Tipo de neoplasia (n= 100)			
Displasia de baixo grau (n= 12)	1,00	-	-
Displasia de alto grau (n= 8)	3,29	[0,78; 13,79]	0,11
Adenocarcinoma tipo intestinal (n= 51)	3,24	[0,99; 10,63]	0,05*
Adenocarcinoma tipo difuso (n= 23)	5,31	[1,57; 17,99]	0,01**
Adenocarcinoma misto (n= 6)	3,56	[0,79; 15,92]	0,097*
N - Gânglios Regionais Envolvidos (n= 47)			
N0 (n= 20)	1,00	-	-
N1 (n= 8)	2,12	[0,70; 6,37]	0,18
N2 (n= 12)	4,02	[1,61; 10,03]	<0,001***

Neoplasia Gástrica: Caracterização epidemiológica e análise de sobrevivência nos pacientes do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

N3 (n= 7)	2,72	[0,93; 7,93]	0,07*
Metástases (n= 93)			
Não (n= 66)	1,00	-	-
Sim (n= 27)	3,61	[2,11; 6,18]	<0,001***
Estadiamento (n= 89)			
IA (n= 10)	1,00	-	-
IB (n= 3)	0,54	[0,06; 4,63]	0,57
IIA (n= 7)	0,70	[0,17; 2,94]	0,63
IIB (n= 7)	1,60	[0,43; 5,96]	0,48
IIIA (n= 5)	1,50	[0,40; 5,59]	0,55
IIIB (n= 4)	3,61	[0,96; 13,60]	0,06*
IIIC (n= 6)	1,93	[0,56; 6,68]	0,30
IV (n= 27)	3,58	[1,36; 9,45]	0,01**
Displasia de baixo grau (n= 8)	1,44	[0,41; 4,98]	0,57
Displasia de alto grau (n= 12)	0,42	[0,10; 1,78]	0,24
Outras doenças malignas no presente (n= 100)			
Não (n= 96)	1,00	-	-
Sim (n= 4)	7,16	[2,49; 20,62]	<0,001***
Antecedentes de neoplasias malignas (n= 100)			
Não (n= 94)	1,00	-	-
Sim (n= 6)	2,39	[1,02; 5,59]	0,04**
Depressão (n= 100)			
Não (n=89)	1,00	-	-
Sim (n=11)	0,28	[0,09; 0,90]	0,03**

*** Nível significância < 0,01

** Nível significância < 0,05

* Nível significância < 0,1

Capítulo 4

Discussão

A neoplasia mais frequente encontrada no presente estudo foi o adenocarcinoma do tipo intestinal, seguido do adenocarcinoma do tipo difuso. O adenocarcinoma gástrico é mais comum no sexo masculino. O adenocarcinoma do tipo difuso é mais frequente numa idade mais precoce. Este facto está em concordância com publicações científicas anteriores. (17)

Os GIST são os tumores mesenquimatosos mais comuns do trato gastrointestinal, que contribuíram no presente estudo com um total de 2,6% de todos os tumores (3 tumores na totalidade de 116 pacientes). Apesar de não se saber qual a incidência exata deste tumor mundialmente, sabe-se que estes são muito mais comuns no estômago (entre 60 a 70%). Geralmente estes tumores ocorrem em pacientes com idade acima dos 50 anos; neste estudo, a média de idades foi de sensivelmente 53 anos, o que está de acordo com a literatura existente. (18)

O estômago é o órgão do trato gastrointestinal mais comumente afetado por linfomas. No presente estudo, estes contribuem com 4,3 % de todas as neoplasias gástricas. Estão distribuídos por dois tipos principais: os linfomas MALT correspondem com 40% (tal como observado em estudos anteriores) e os linfomas B difusos de grandes células contribuem com 60%. Têm uma predominância feminina neste estudo, apesar de estar descrito em certos estudos científicos, predominância masculina. No entanto, estes dados devem ser avaliados com precaução, visto só haver 5 doentes com esta neoplasia nos doentes seguidos pelo CHCB. (19)

Os tumores do tipo desconhecido são aqueles em que pelas comorbilidades e/ou estado geral dos pacientes muitas vezes não é possível fazer endoscopia digestiva alta ou, nas situações em que se faça, a presença de úlceras ou sangramento gástrico impedem a colheita de biópsias. É a neoplasia com idade média de diagnóstico mais elevada em todo o estudo: 86,76 anos.

No estudo dos adenocarcinomas, o do tipo intestinal é aquele com idade de diagnóstico mais avançada (76,16 anos), seguido do tipo difuso (69,62 anos) e finalmente do adenocarcinoma misto (68,98 anos). A grande parte das lesões encontrava-se no antro pilórico (54%), seguida pelo corpo (20%). O adenocarcinoma de tipo intestinal tem sido alvo de muitos estudos devido à sua incidência maior e têm sido desenvolvidos estudos científicos para se conhecerem melhor os fatores de risco para esta neoplasia. Um dos fatores mais mediáticos e que tem sido alvo de muita investigação é a infeção por *Helicobacter pylori*. A infeção por esta

bactéria gram negativa flagelada é classificada desde 1994 pela World Health Organization juntamente com a International Agency for research on Cancer como um carcinogénico do tipo I, ou seja é uma causa definitiva de cancro. Além disso é o agente etiológico infeccioso com maior associação a neoplasias (5,5% de todos os cancros). É uma infeção geralmente assintomática, estando associada a gastrite, úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastropatia hipertrófica e é fator de risco para ambos os tipos de adenocarcinoma (tipo intestinal e difuso, apesar de o seu papel predominante ser no primeiro) assim como está também associado a linfoma (especialmente com o linfoma tipo MALT). Tem uma predileção pela região distal do estômago, nomeadamente no antro e piloro e não é associado às infeções da região proximal do estômago. É responsável por uma cascata de eventos que culmina em carcinoma passando por gastrite superficial, inflamação crónica, gastrite atrófica, metaplasia intestinal e displasia. Além disso, a gastrite atrófica desenvolvida por *H.pylori* contribui para a produção de N-nitroso pelas bactérias, o que acelera o processo canceroso. (20-22) Outros fatores de risco que possam aumentar a incidência de neoplasia gástrica são o consumo de sal e alimentos com compostos nitrogenados. Fatores comportamentais como o alcoolismo, tabagismo ou obesidade têm também o seu papel na carcinogénese. (23-26)

Quanto ao estadiamento, a grande percentagem de doentes encontrava-se no estadio IV (27%). De notar dessa forma, que no diagnóstico é comum uma apresentação da doença em estado avançado, complicando muitas vezes o tratamento curativo. Geralmente, mais de 50% dos pacientes em estudos anteriores sobre neoplasia gástrica apresentam tumores localmente irressecáveis ou metastáticos. (5) A maior parte dos doentes que metastizou neste estudo, fê-lo de uma maneira disseminada (24%), enfatizando o diagnóstico precoce para permitir um tratamento curativo.

Dessa forma, corroborando o estadio da maior parte dos pacientes, o tratamento recebido pelos doentes foi o de suporte/paliativo, pois uma abordagem curativa era impossível. Apenas os doentes com doença localizada (displasia de alto e baixo grau) é que puderam beneficiar de tratamento localizado por endoscopia. O tratamento destas alterações em situação inicial (early gastric cancer), considerado um padrão em países com alta incidência de neoplasia gástrica (por exemplo, Japão) permitem uma ressecção antes do desenvolvimento de neoplasia propriamente dita, com melhor prognóstico. (2)

O único tratamento com potencial curativo para o adenocarcinoma é a cirurgia. Deve ser salientado que a cirurgia nem sempre está indicada. Dessa forma, a abordagem combinada e multidisciplinar é recomendada para estadios superiores ou iguais a IB. Quando um tratamento curativo foi considerado como opção, a gastrectomia com transposição jejunal (“Roux-en-Y”) foi o tratamento mais escolhido para obter opções de cura nos pacientes. (27)

Nos antecedentes patológicos dos pacientes abrangidos, a presença de úlcera gástrica estava presente em 8%, 4% tinham úlcera duodenal e 4% tiveram cirurgia gástrica prévia. Apesar de

estes dados não poderem confirmar de facto uma associação causal, a pesquisa médica nestes casos já observou associações estatisticamente significativas entre estas patologias no passado e o risco de vir a desenvolver adenocarcinoma gástrico decorridos alguns anos. (28)

Os adenocarcinomas gástricos estão associados a um mau prognóstico, existindo fatores que tem influência na sobrevida posterior.

Aos 4 anos, a taxa de sobrevida global para pacientes com displasia/adenocarcinoma é de 34,9%.

Na amostragem obtida no período em estudo de janeiro de 2010 a dezembro de 2012, muitas das variáveis analisadas não permitiram obter uma relação estatisticamente significativa, talvez devido ao número reduzido de casos obtidos. Dessas variáveis, o sexo dos pacientes e o tamanho do tumor não mostraram ser estatisticamente significativos no prognóstico da doença. A literatura médica é díspar relativamente ao sexo dos pacientes: alguns estudos afirmam um pior prognóstico para o sexo masculino, outros para o feminino e ainda outros afirmam que o sexo dos pacientes não tem significância prognóstica na sobrevivência dos pacientes. (5,29-30) Após ser aprofundado o estudo destas variáveis quanto à idade, número de gânglios envolvidos, estadiamento e metástases, mostrou-se que apenas o tamanho tem influência por estar indiretamente relacionado com o estadiamento do tumor, com um mau prognóstico. No estudo verificou-se que aqueles pacientes com tumor maior (tamanho T4), 81,3% tinham falecido no final do estudo (13 pacientes). Os pacientes com tumor T1, 53,3% tinham falecido no final do estudo (8 pacientes).

Neste estudo, 75% dos pacientes com antecedentes de úlcera gástrica e/ou cirurgia gástrica tinham falecido no final deste estudo. Apesar de esta associação não ser estatisticamente significativa devido ao número reduzido de casos, estudos prévios têm demonstrado esta associação como sendo positiva entre úlcera gástrica e cirurgia gástrica prévia e o desenvolvimento de neoplasia no futuro. (28)

Relativamente às variáveis que foram estatisticamente significativas, como o tipo de neoplasia, localização do tumor, número de gânglios envolvidos, presença ou ausência de metástases, estadiamento, tipo de tratamento, doenças malignas e depressão estas tiveram número suficientes de casos para se poderem tirar conclusões estatisticamente significativas. Dessa forma, o adenocarcinoma do tipo difuso tem a pior sobrevivência com apenas 13% dos pacientes vivos no final deste estudo, ao invés da displasia de baixo grau em que 75% dos doentes estavam vivos.

O adenocarcinoma do tipo intestinal tem uma melhor sobrevida do que o do tipo difuso, tal como corroborado pela bibliografia existente. (31) No presente estudo, nas avaliações da estimativa de risco pela regressão de Cox, verificou-se que o adenocarcinoma de tipo difuso é

aquele com maior risco de morte, cerca de cinco vezes mais do que displasia de baixo grau; o adenocarcinoma de tipo intestinal tem um risco mais de três vezes superior à displasia de baixo grau, tendo esta avaliação elevada significância (p value= 0,05).

Relativamente à localização do tumor, nos pacientes do CHCB incluídos neste estudo, os tumores localizados na pequena e grande curvatura têm o pior prognóstico do estudo, ambos com 0% de sobrevivência ao primeiro, terceiro e quarto anos. Como a dimensão amostral nesta variável é pequena para estas duas localizações, (n=1 para tumores na pequena curvatura e n=2 na grande curvatura) estes dados são passíveis de não serem estatisticamente significativos. Os tumores localizados no antro pilórico, com maior número de casos (n=54), tiveram sobrevivência de 37,7% aos 4 anos. Os doentes com envolvimento do corpo tiveram 40% de sobrevivência aos 4 anos, ligeiramente superior (p value= 0,01). Estudos prévios referem que as neoplasias mais proximais têm geralmente um pior prognóstico pelo seu estadio mais avançado. (5)

No presente estudo, relativamente ao envolvimento ganglionar, apesar de o envolvimento N3 ter um risco inferior ao envolvimento N2, este último tem uma significância muito maior (p value < 0,001 versus p value = 0,07), o que será explicado pelo pequeno número de amostras obtidas (n=12 e n= 7). Pacientes com envolvimento de pelo menos N1 têm um risco acrescido de morte de pelo menos duas vezes maior do que aqueles sem envolvimento ganglionar. Em estudos previamente realizados, o envolvimento de gânglios linfáticos na ressecção cirúrgica constitui um dos fatores de prognóstico independente com maior importância na sobrevivência. (29)

Os doentes com metástases, de acordo com a literatura científica, têm uma sobrevivência muito menor. (32) Neste presente estudo, os pacientes com metástases tinham 7,4% de sobrevivência aos 4 anos comparados com 45,8% naqueles que não tinham metástases ao diagnóstico. Os pacientes com metástases têm um risco de morte mais de três vezes superior àqueles indivíduos sem metástases. No presente estudo, todos os pacientes com metástases não sobreviveram até ao final da observação.

Neste estudo, relativamente ao estadiamento (utilizando o sistema de classificação da AJCC (15)) os pacientes com displasia de baixo grau têm melhor prognóstico, com uma sobrevida de 75% aos 4 anos. Pacientes com estadiamento IIIA, IIIB e IIIC têm uma menor sobrevida (0,0% para IIIA e IIIB e 16,7% para IIIC aos 4 anos). No presente estudo, o estadiamento IV tem uma melhor taxa de sobrevivência do que o estadio IIIB (7,4% de sobrevida aos 4 anos para o estadio IV) e isto pode estar relacionado com a pequena amostra de casos (IIIB tem 4 observações e o estadio IV tem 27 casos). Dessa forma, o estadiamento IV tem uma significância muito superior e verifica-se que a associação com maior validade é nos pacientes com estadio IV. Estes têm mais de três vezes e meia maior risco de mortalidade do que

aqueles pacientes com estadiamento IA. Nos estudos feitos pela AJCC, a sobrevida a 5 anos nos pacientes com estadio IV era de apenas 6% enquanto que por exemplo, o estadio IA tem de sobrevida a 5 anos 82%. (33)

Quanto ao tratamento, os pacientes que não estavam aptos a terapêutica curativa, ou seja que se submeteram a tratamento paliativo/suporte tiveram um dos piores resultados, com uma sobrevida a 4 anos de 17,7%. No presente estudo, a gastrectomia parcial com anastomose ao jejuno (Bilroth 2) foi o tratamento com pior sobrevida, mas estes resultados podem ser falseados por ter apenas 2 casos. Os tratamentos com maior significância por terem uma dimensão amostral maior foram gastrectomia parcial com transposição jejunal (“Roux-en-Y”) com uma sobrevida aos 4 anos de 46,4% e paliativo/suporte que já foi referido acima. Segundo a informação clínica obtida na literatura médica, a cirurgia é o único tratamento com potencial curativo. Quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante (apesar de apresentarem menores benefícios), quimiorradioterapia adjuvante e quimiorradioterapia paliativa demonstraram aumentar a sobrevida. (27)

Neste estudo, a coexistência de outras malignidades (n=4) ou antecedentes de neoplasias (n=6) demonstrou um efeito negativo com uma sobrevida aos 4 anos de 0% para ambos os casos, comparado com uma sobrevida de 36,3% e 37,2% para os pacientes sem neoplasia no momento ou antecedentes de doença neoplásica respetivamente. A coexistência de doenças neoplásicas primárias no momento de diagnóstico têm um risco muito maior de mortalidade, cerca de sete vezes maior e com uma significância bastante elevada (p value < 0,001). Outras neoplasias primárias no passado do paciente também significam um risco elevado de morte, mas não tão acentuado (risco cerca de duas vezes superior com significância de 0,04).

Na investigação científica prévia, esta associação entre a sobrevivência de neoplasia gástrica com outras neoplasias concomitantes no momento de diagnóstico ou com antecedentes de neoplasias tem sido negligenciada em estudos científicos, pois muitas vezes os pacientes não são contabilizados. Dos poucos estudos na literatura nacional e internacional que existem nesta área, estes últimos confirmam uma diminuição da sobrevida nos pacientes afetados com outras neoplasias malignas primárias. (34)

A comorbilidade da depressão aparenta ser um fator significativo. Este resultado é porém contraditório ao vulgarmente reportado na literatura médica, em que afirmam que há um risco mais elevado de morte nos pacientes oncológicos com depressão, sendo esta uma associação clinicamente significativa. (35) No presente estudo, os pacientes com depressão aparentam ter um melhor prognóstico com risco 3,58 vezes diminuído. Uma possível explicação para os resultados díspares documentados no presente estudo pode estar associado ao facto de os pacientes com depressão terem menor número de gânglios envolvidos (62,5% para 38,5%) e menos metástases (81,8% para 69,5%).

As principais limitações a apontar ao presente estudo prendem-se com a dimensão reduzida da amostra. Apesar de terem sido avaliados os processos clínicos de 1373 pacientes, apenas foram incluídos no estudo 116 pois apenas foram abrangidos os pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna gástrica e/ou displasia. Dessa forma, não foi possível realizar estudos de sobrevivência dos GIST, linfomas e tumores de histologia desconhecida, devido à reduzida dimensão da amostra nestes casos. Os estudos de sobrevivência cingiram-se aos adenocarcinomas/displasias, embora também aqui as conclusões tenham sido condicionadas pela dimensão da amostra, principalmente na comparação de curvas de sobrevivência de grupos com um número muito reduzido de doentes e ainda no cálculo das estimativas de risco de morte.

De referir ainda que como o sistema informático SClínico pode não ser o mais atualizado e muitas vezes não há a codificação de todas as patologias existentes nos pacientes, torna-se necessário recorrer à análise de relatórios de exames, diários de internamentos e registos de consultas para obter a informação necessária.

Além disso nem todas as informações clínicas relativas aos pacientes estão disponíveis para investigadores através do SClínico o que poderá limitar a recolha de dados.

Seria desejável que este estudo fosse estendido a outros hospitais na região da Beira Interior para que os dados possam ser mais significativos.

Seria importante no futuro expandir o estudo no sentido da prevenção da neoplasia gástrica a todos os níveis.

Capítulo 5

Conclusões

O presente estudo pretende contribuir para um maior conhecimento sobre neoplasia gástrica e displasia na região abrangida pelo Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

Obtiveram-se dados significativos quanto ao tipo de neoplasia, localização do tumor, envolvimento ganglionar, presença de metástases, estadiamento, tipo de tratamento efetuado, antecedentes ou a presença concomitante de outras neoplasias malignas primárias e a depressão. Com outros dados, não foi possível obter conclusões significativas devido essencialmente à reduzida dimensão da amostra.

Este estudo permitiu conhecer, tal como proposto no início, as características epidemiológicas e de sobrevivência dos pacientes na região em estudo avaliando os fatores relacionados com a neoplasia gástrica/displasia e os fatores individuais.

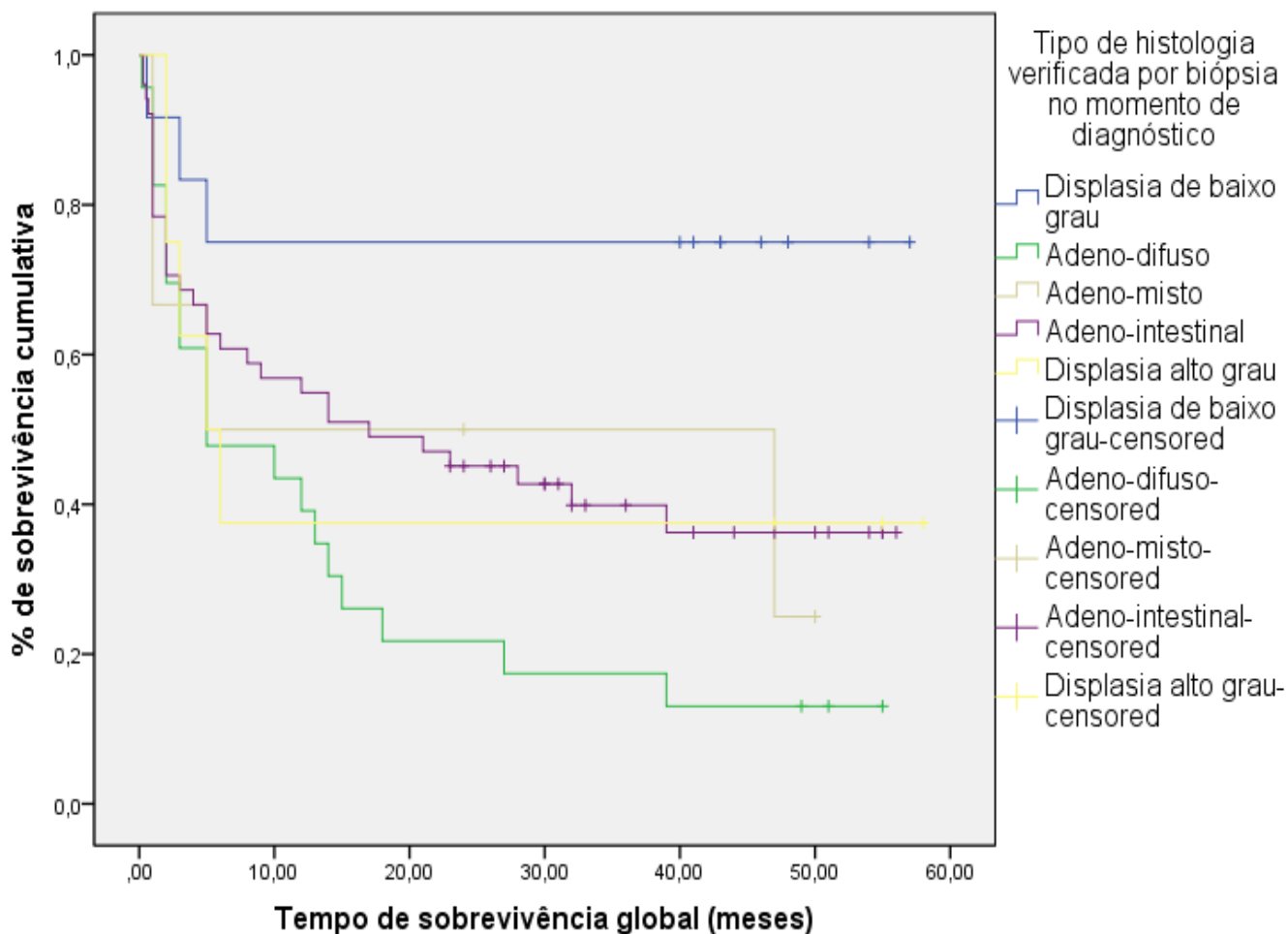
Bibliografia

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Feb 26;49(6):1374-1403
2. Yada T, Yokoi C, Uemura N. The Current State of Diagnosis and Treatment for Early Gastric Cancer. *Diagn Ther Endosc*. 2013;2013:1-9
3. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment*. Fifty-fourth edition. United States of America: Mc Graw Hill Education Lange; 2015. Chapter 39, Cancer;p.1603-07
4. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th edition. United States of America: The McGraw-Hill Companies; 2011. Chapter 91, Gastrointestinal Tract Cancer; p.765-68
5. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric Adenocarcinoma Review and Considerations for Future Directions. *Ann Surg*. 2005 Jan;241(1):27-39
6. Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)*. 1977 Jan;56(1): 1-37
7. Poveda F, González-García J, Picazo ML, Giménez A, Camacho J, Barbado FJ, Vázquez-Rodríguez JJ. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. *J Intern Med*. 1994 Dec;236(6):679-83
8. Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, Ueda S, Mori Y, Tsuchida H, Shigematsu H, Okuda K. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology*. 1980 Apr;78(4):749-56
9. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*. 2014 Jan;17(1):26-33
10. Pinheiro PS, Tyczyński JE, Bray F, Amado J, Matos E, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in Portugal. *Eur J Cancer*. 2003;39:2507-20
11. Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Oct;23(4):713-39
12. The International Agency for Research on Cancer. *WHO/IARC Classification of Tumours*. 4th edition. Lyon: IARC; 2010. (WHO Classification of Tumours of the Digestive System; vol 3)
13. IBM Corp. Released 2013. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0*. Armonk, NY: IBM Corp.
14. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 2003;89:232-38

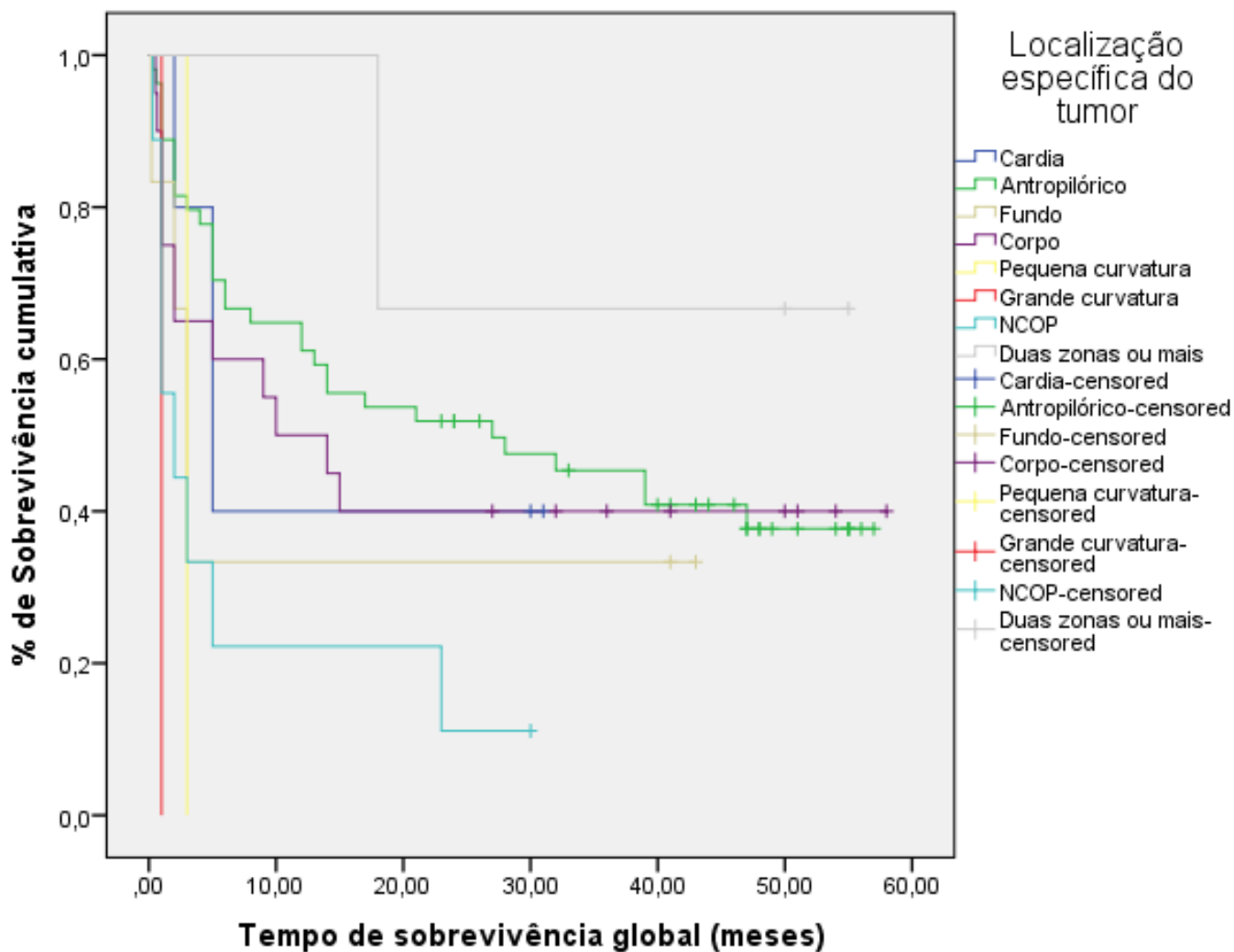
15. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. New York, United States of America: Springer; 2010
16. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49
17. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Sep;3(3):251-61
18. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001 Jan;438(1):1-12
19. Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, Grothaus-Pinke B, Reinartz G, Brockmann J, Temmesfeld A, Schmitz R, Rube C, Probst A, Jaenke G, Bodenstein H, Junker A, Pott C, Schultze J, Heinecke A, Parwaresch R, Tiemann M. Primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 15;19(18):3861-73
20. International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liverflukes, and *Helicobacter pylori*. Lyon: IARC, 1994: 177-240. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; vol 61)
21. Parsonnet J, Friedman GD, Vanderstein DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1991 Oct 17;325(16):1127-31
22. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman H, Friedman GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med.* 1994 May 5;330(18):1267-71
23. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: Epidemiologic evidence. *Cancer Sci.* 2005 Jan;96(1):1-6
24. Keszei AP, Goldbohm RA, Schouten LJ, Jakszyn P, van den Brandt PA. Dietary N-nitroso compounds, endogenous nitrosation, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(1):135-46
25. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(4):633-49
26. Li Q, Zhang J, Zhou Y, Qiao L. Obesity and gastric cancer. *Front Bios [Internet].* 2012 June 1;17:2383-90. Available from: <https://www.bioscience.org/2012/v17/af/4059/fulltext.htm>
27. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24(6): vi57-63

28. Lagergren J, Lindam A, Mason RM. Gastric stump cancer after distal gastrectomy for benign gastric ulcer in a population-based study. *Int J Cancer*. 2012 Sep 15;131(6):1048-52
29. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD, German Gastric Carcinoma Study Group. Relevant Prognostic Factors in Gastric Cancer Ten-Year Results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998 Oct;228(4):449-61
30. Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Winder T, Ning Y, Groshen S, Lenz H. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol*. 2011 Jun; 2(2): 77-84
31. Qui M, Cai M, Zhang D, Wang Z, Wang D, Li Y. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *J Transl Med*. 2013;11(58):1-7
32. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric Cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15;22(12):2395-2403
33. Reim D, Loos M, Vogl F, Novotny A, Schuster T, Langer R, Becker K, Höfler H, Siveke J, Bassermann F, Friess H, Schuhmacher C. 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 Jan 10;31(2):263-71
34. Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L, Carrani E, Soerjomataram I, Grande E, Zigon G, Brenner H, EUROCARE Working Group. Multiple tumours in survival estimates. *Eur J Cancer*. 2009 Apr;45(6):1080-94
35. Piquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2010 Nov;40(11):1797-1810

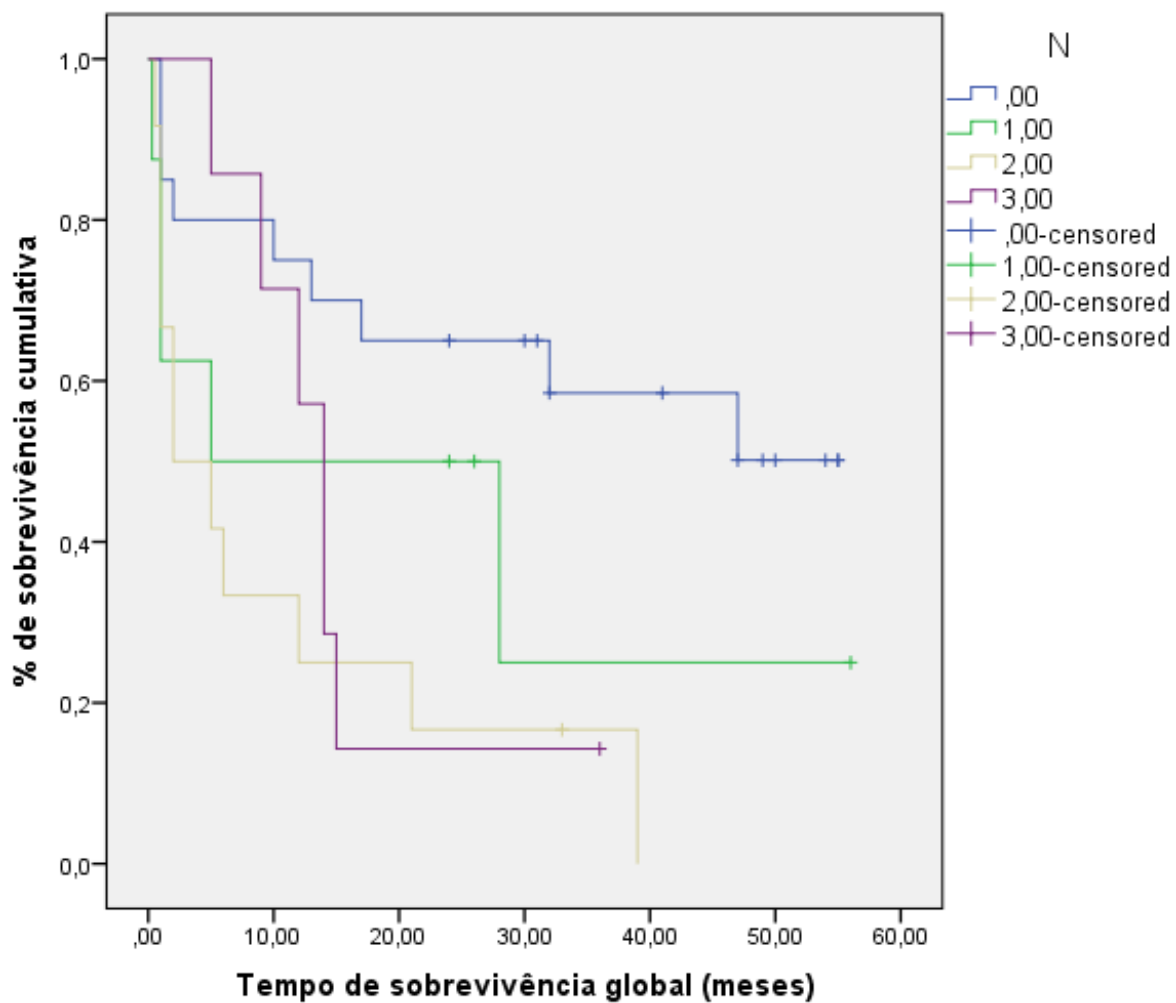
Anexos



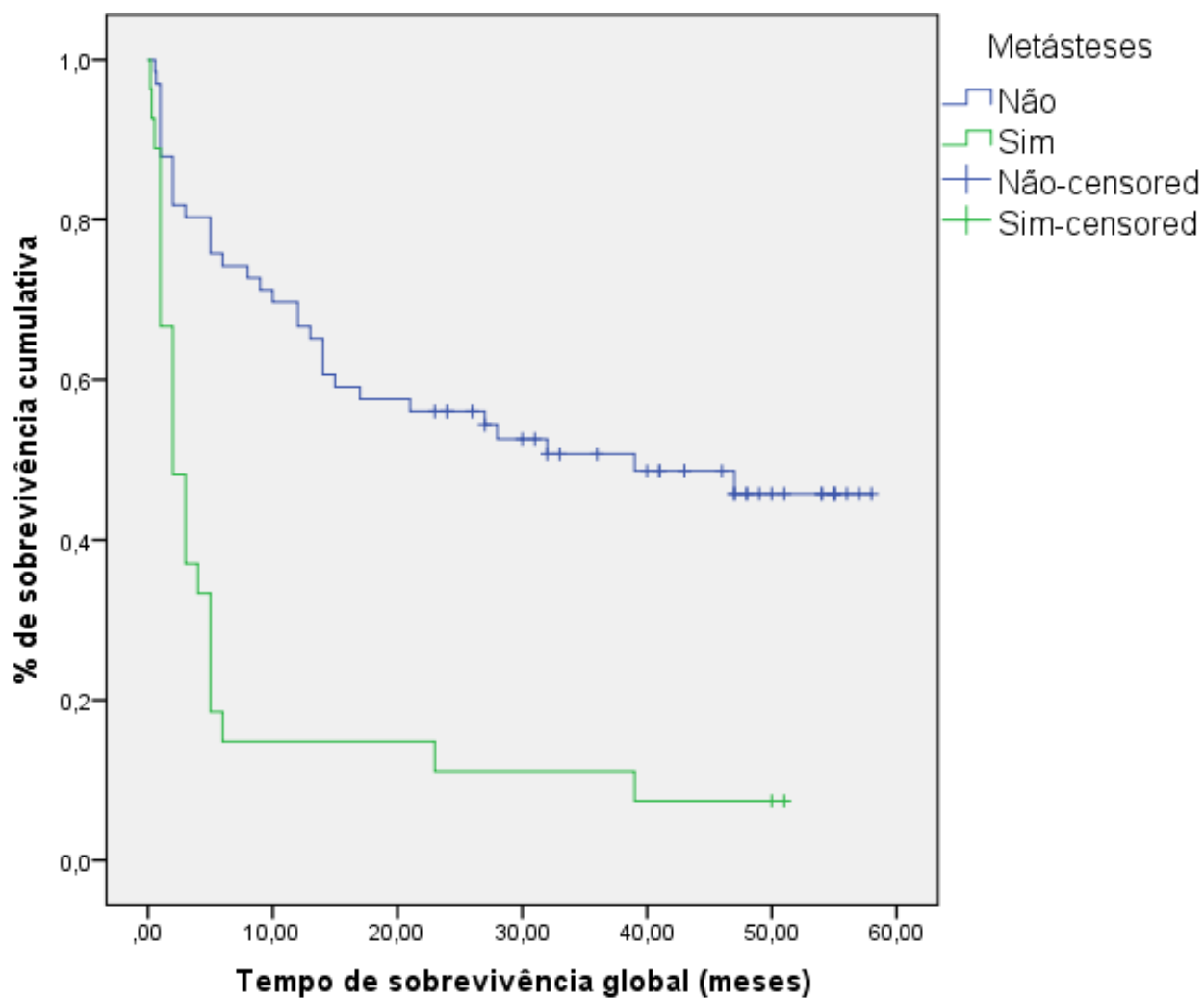
Anexo 1 - Curvas de sobrevivência consoante o tipo histológico ao diagnóstico por Anatomia Patológica



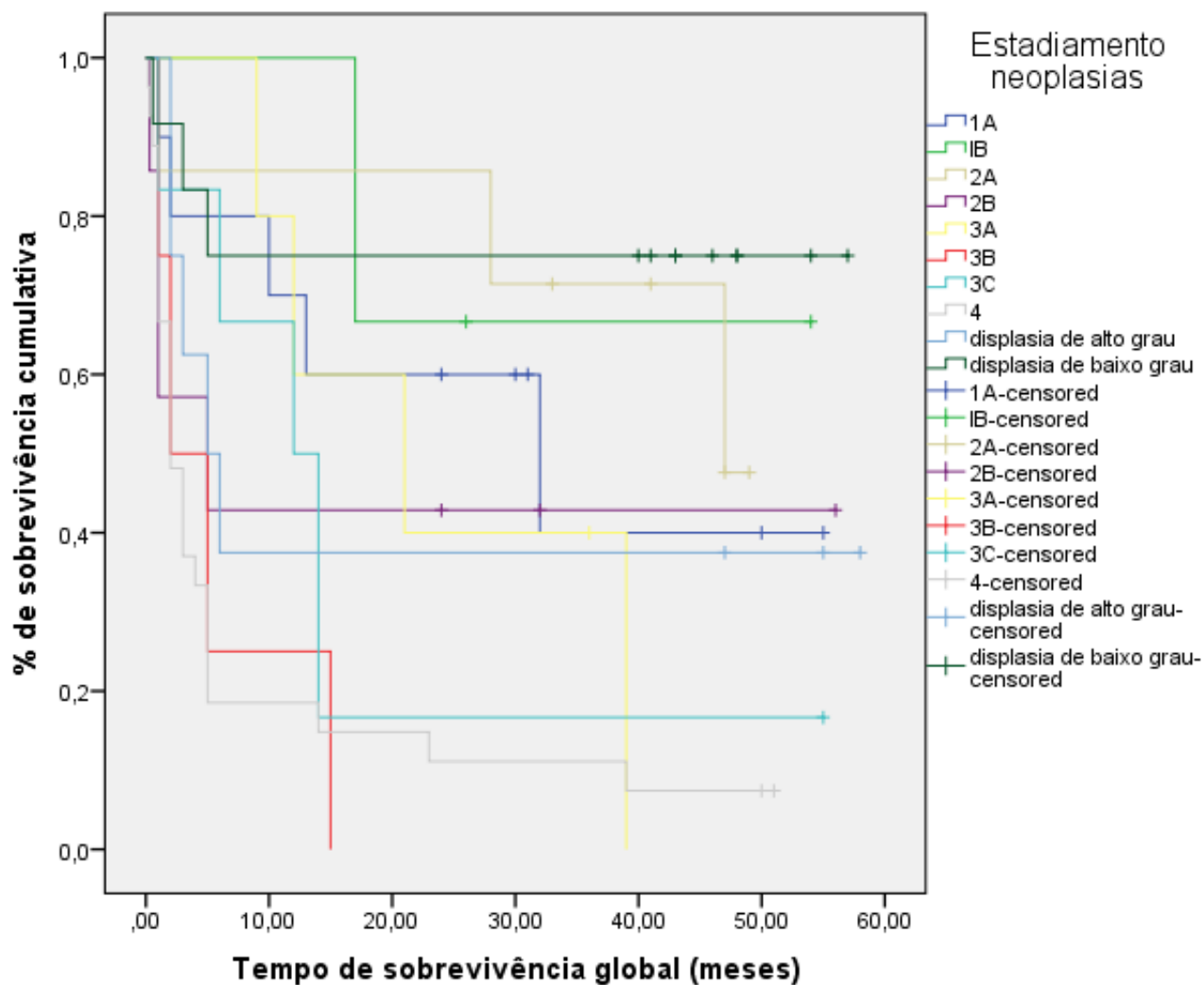
Anexo 2 - Curvas de sobrevivência consoante a localização do tumor



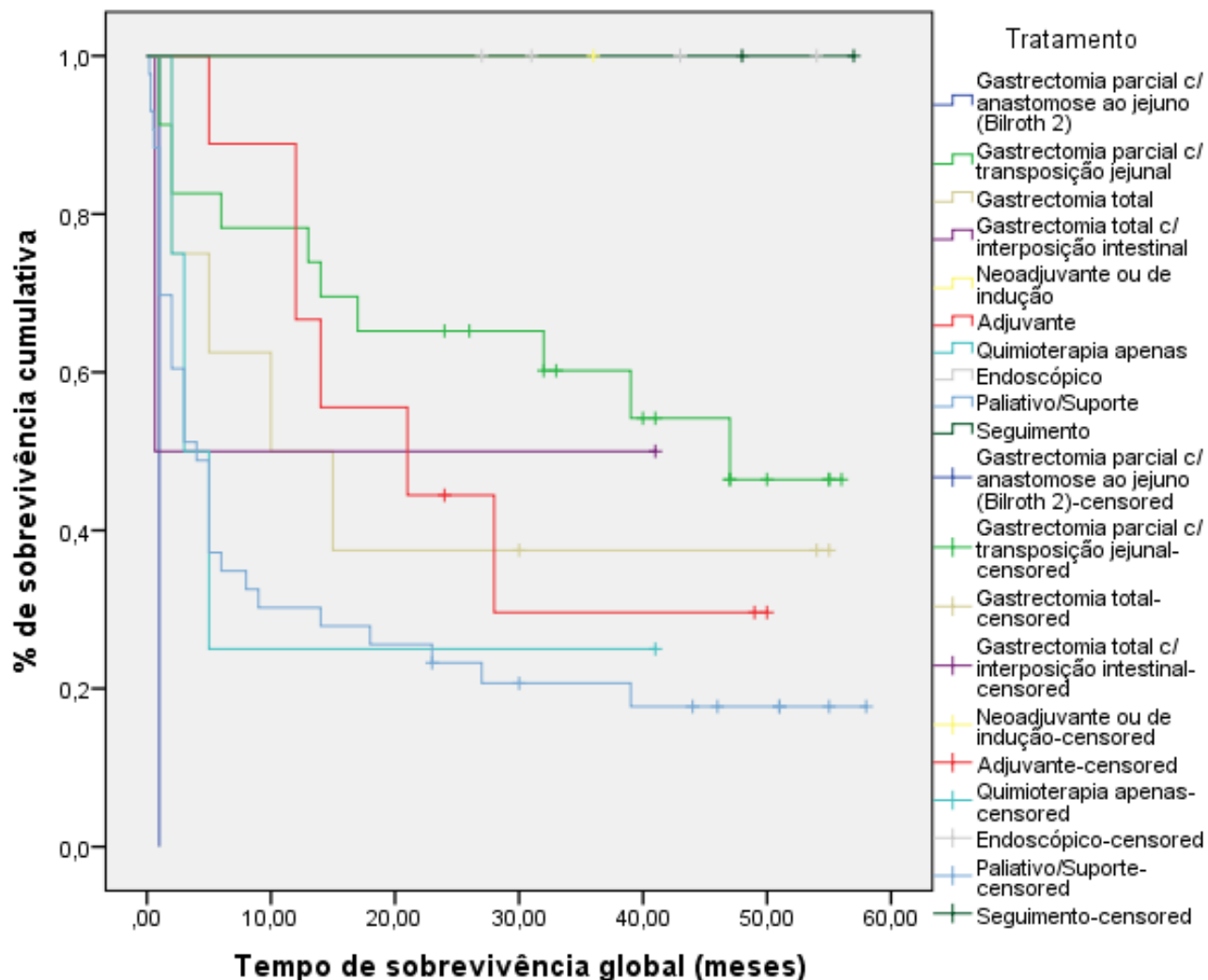
Anexo 3 - Curvas de sobrevivência consoante o envolvimento ganglionar (N) do tumor



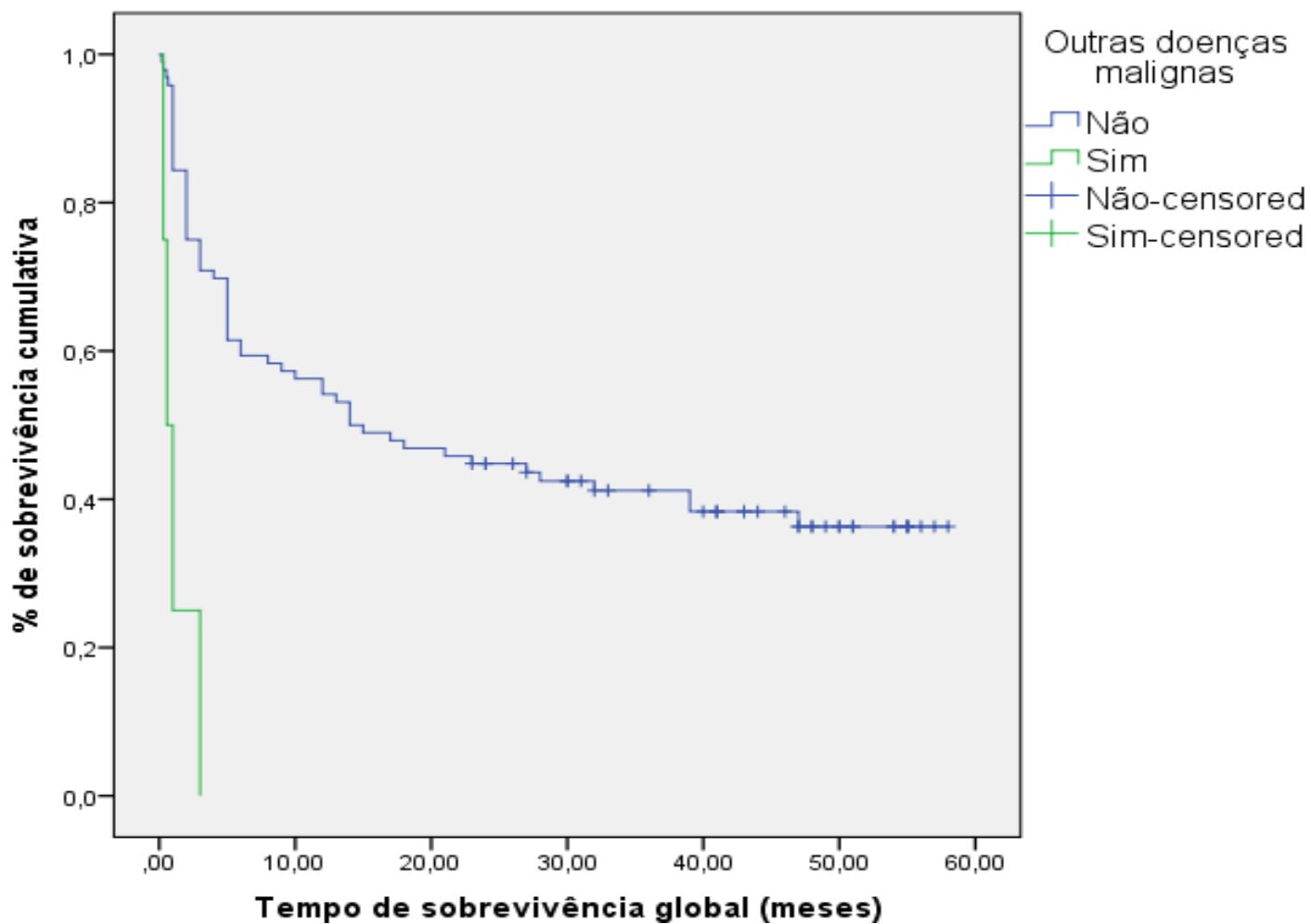
Anexo 4 - Curvas de sobrevivência consoante a presença ou ausência de metástases



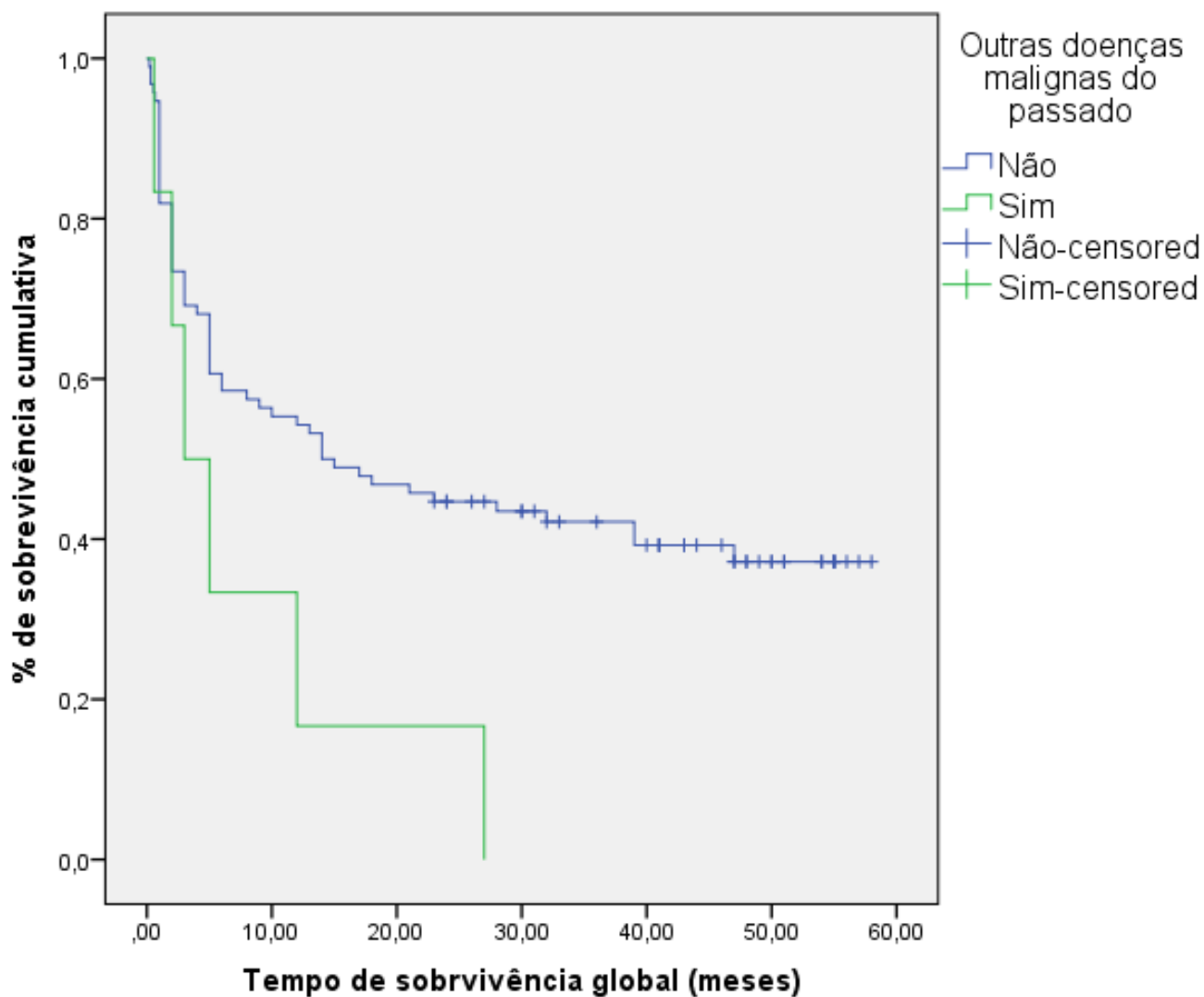
Anexo 5 - Curvas de sobrevivência relativas ao estadiamento do adenocarcinoma gástrico/displasia de alto ou baixo grau



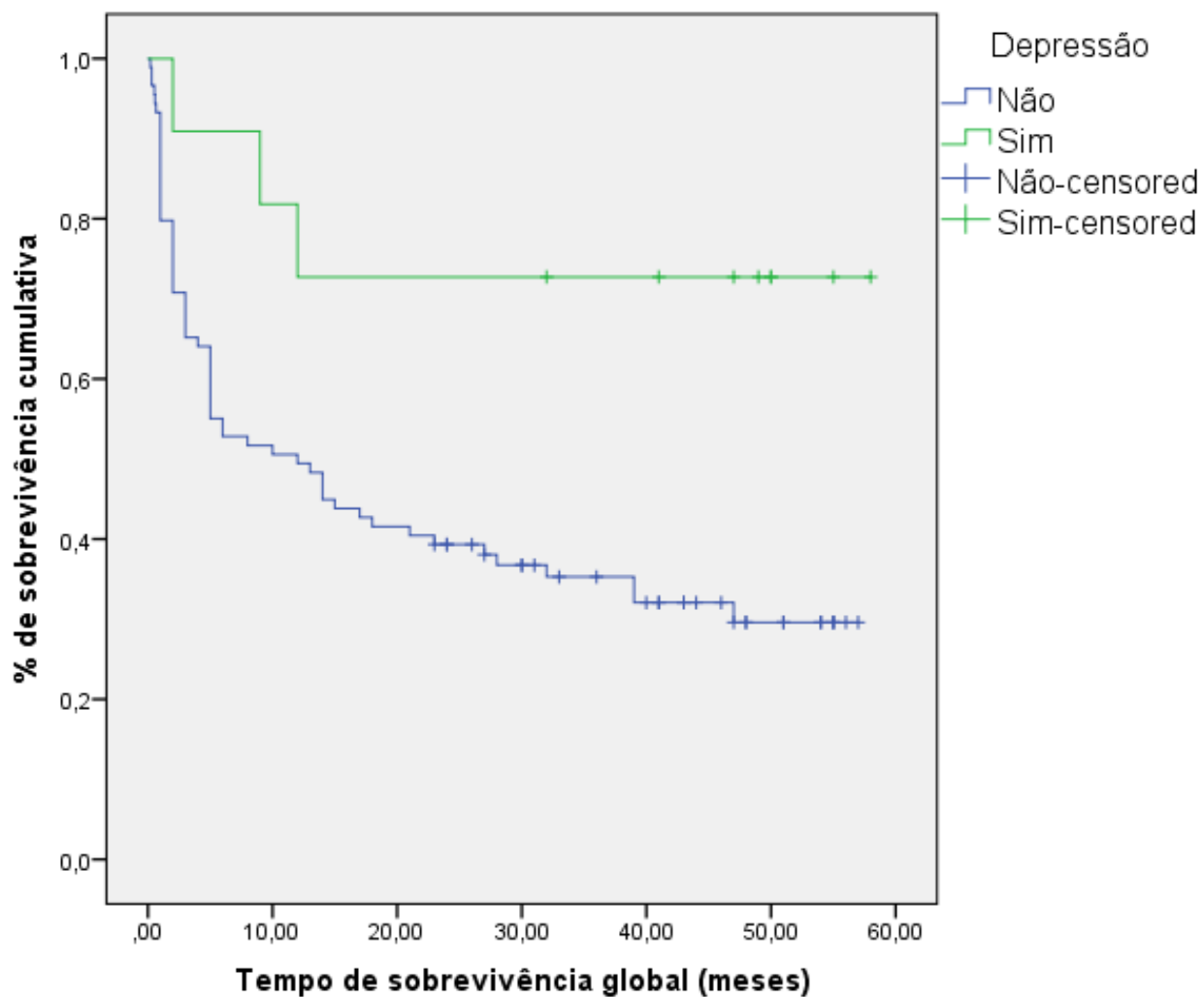
Anexo 6 - Curvas de sobrevivência consoante o tipo de tratamento realizado nos pacientes com adenocarcinoma/displasia



Anexo 7 - Curvas de sobrevivência consoante a presença ou ausência de outras neoplasias malignas primárias no momento de diagnóstico



Anexo 8 - Curvas de sobrevivência consoante a presença ou ausência de antecedentes de outras neoplasias primárias



Anexo 9 - Curvas de sobrevivência consoante a presença ou ausência de depressão nos pacientes com adenocarcinoma gástrico/displasia