

Early onset gastric cancer: uma entidade clínica distinta com um prognóstico diferente?

Early onset gastric cancer: distinct clinical entity with different prognosis?

Hugo Miguel Teixeira Ferraz dos Santos Sousa, MD, MSc¹ Tiago de Queirós Bouça Ribeirinho Machado, MD², João António Pinto de Sousa, MD, PhD¹, John Rodrigues Preto, MD, MSc¹, Eduardo Jorge Lima da Costa, MD, MSc¹, José Eduardo Fernandes Costa Maia, MD, FACS¹

¹ Serviço de Cirurgia do Hospital São João E.P.E., Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

² Serviço de Cirurgia do Hospital São João E.P.E.

RESUMO

Introdução: O presente estudo procurou avaliar se o *early onset gastric cancer* (EOGC), considerado como cancro gástrico em indivíduos com menos de 45 anos, representa uma entidade clínica distinta com um prognóstico diferente. **Métodos:** O estudo é relativo a 1256 doentes com carcinoma do estômago e da junção esófago-gástrica admitidos no Departamento de Cirurgia Geral do Hospital São João, E.P.E. entre Janeiro de 1988 e Dezembro de 2008. Os EOGC representaram 10,6% de todos os casos de carcinoma gástrico tratados neste período. Foram avaliados os seguintes parâmetros clínico-patológicos e de estadiamento: sexo, localização tumoral, ressecabilidade, tipo de cirurgia de ressecção, tipo de ressecção, tipo de linfadenectomia [classificação de Siewert (GGCS 1993) e Japonesa (JGCA 2ª Edição Versão Inglesa 1998)], número de gânglios estudados, dimensões do tumor, forma macroscópica, classificação histológica (Laurén e Ming), invasão venosa, permeação linfática, invasão perineural, progressão do tumor na parede (T), metastização ganglionar (N) – classificação TNM (UICC/AJCC 7ª Edição 2009) e Japonesa (JGCA 2ª Edição Versão Inglesa 1998), rácio ganglionar, metastização à distância (M) e estadio. **Resultados:** Nesta série, observaram-se diferenças significativas no tipo de cirurgia de ressecção ($p<0,001$) e no tipo de linfadenectomia ($p=0,008$), com cirurgias mais radicais nos doentes com EOGC. Verificaram-se também diferenças significativas em algumas características patológicas: dimensões do tumor ($p=0,004$), classificação de Laurén ($p<0,001$), classificação de Ming ($p=0,001$), invasão venosa ($p=0,005$), permeação linfática ($p=0,029$). Não se verificaram diferenças significativas relativamente ao estadiamento. Observaram-se diferenças significativas ($p<0,001$) nas curvas de sobrevida aos 5 anos dos doentes com EOGC (44%) em comparação com os pacientes mais idosos (31%). A análise multivariada pelo método da regressão de Cox identificou a idade, a progressão do tumor na parede e o rácio ganglionar como factores de prognóstico independentes. **Conclusões:** Este estudo confirmou o EOGC como uma entidade clínica distinta. Apesar de algumas das características patológicas deste tipo de tumores se associarem classicamente a um pior prognóstico, a sobrevida dos doentes com EOGC foi significativamente superior, devido provavelmente ao melhor estado fisiológico dos indivíduos jovens e à maior agressividade e radicalidade do tratamento cirúrgico neste subgrupo de pacientes. **Palavras-chave:** Cancro gástrico; Cancro gástrico em jovens; Prognóstico; Caracterização clínico-patológica.

Trabalhado parcialmente apresentado no 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, São Francisco, EUA, 20 a 22 de Janeiro de 2011; Resumo publicado em J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 4; abstr 22).

ABSTRACT

Background: This study aimed to evaluate early onset gastric cancer (EOGC), considered as gastric cancer in a patient younger than 45 years, as a distinct entity with a different prognosis. **Methods:** This study is related to 1256 patients admitted with gastric or gastroesophageal junction carcinoma in Department of Surgery, São João Hospital, Porto, Portugal, between January 1988 and December 2008. EOGC represented 10,6% of the gastric carcinomas treated during this period. The following clinical, pathological and staging parameters were studied: age, gender, tumor location, resectability, type of resection, type of lymphadenectomy [Siewert



(GGCS 1993) and Japanese (JGCA 2nd English Edition 1998) classifications], number of lymph nodes studied, tumor dimensions, macroscopic form, histological classification (Laurén and Ming), venous invasion, lymphatic permeation, perineural invasion, depth of wall invasion (T), lymph node metastases (N) – TNM (UICC/AJCC 7th Edition 2009) and Japanese (JGCA 2nd English Edition 1998) classifications and lymph node ratio – distance metastases (M) and stage. **Results:** Significant differences were observed in the type of resection ($p < 0,001$) and type of lymphadenectomy ($p = 0,008$), with more radical surgery performed in EOGC patients. Some tumor characteristics also showed significant differences: tumor dimensions ($p = 0,004$), with EOGC usually smaller; diffuse type according to Lauren's classification ($p < 0,001$); infiltrative type according to Ming's classification ($p = 0,001$); less venous invasion ($p = 0,005$); less lymphatic permeation ($p = 0,029$). There were no significant differences in the staging parameters. There were significant differences in the survival rate ($p < 0,001$), with 5-year survival rate of 44% in patients with EOGC compared with 31% in older patients. Cox-regression analysis revealed age, wall invasion depth and lymph node ratio as independent prognostic factors. **Conclusions:** This study confirmed EOGC as a distinct clinical entity. Despite more aggressive pathological characteristics, there was a better survival in EOGC group, probably due to better physical status of young individuals and more aggressive surgical treatment in this subgroup of patients. **Key words:** Gastric cancer; Early onset gastric cancer; Prognosis; Clinicopathological characterization

Study partially presented at the 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, USA, 20-22 January, 2011; Abstract published in J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 4; abstr 22).

INTRODUÇÃO

O cancro do estômago ainda é um alvo privilegiado de investigação epidemiológica, clínica, patológica e molecular, sendo um dos cancros mais comuns (quarto lugar) e uma das causas mais frequentes (segundo lugar) de morte por cancro. Apesar da incidência da doença, dos exames diagnósticos e das opções terapêuticas terem sofrido no mundo inteiro uma importante evolução nas últimas décadas, o prognóstico destes doentes continua a ser sombrio, principalmente nos estadios mais avançados [1-6].

O *Early Onset Gastric Cancer* (EOGC), definido como um cancro gástrico diagnosticado em indivíduos com menos de 45 anos, representa cerca de 10% de todos os cancros gástricos [7], no entanto esta taxa pode variar entre 2,7% [8] e 15% [9], de acordo com

a população estudada. Os doentes jovens apresentam mais frequentemente lesões do tipo difuso, que se desenvolvem numa mucosa gástrica sem lesões precursoras, nomeadamente metaplasia intestinal [10]. Tem sido afirmado [10] que os factores genéticos poderão ter um papel mais importante no EOGC do que nos cancros dos indivíduos mais velhos, na medida de que os EOGC foram expostos a menos carcinógenos ambientais [11, 12]. Cerca de 10% dos doentes jovens com cancro gástrico têm história familiar positiva [7], alguns dos quais se incluem nos síndromes hereditários com predisposição para carcinoma gástrico. Embora as alterações genéticas subjacentes nem sempre sejam conhecidas, podem existir mutações germinativas no CDH1 que codificam uma forma aberrante da caderina E [13-15], resultando em *hereditary diffuse gastric cancer* [15]. No entanto, os 90% de EOGC sem história familiar realçam o facto de que a ocorrência de cancro gástrico nos jovens continua em grande parte por explicar. Assim, o estudo dos EOGC poderá ser crucial para a descoberta das alterações genéticas presentes na carcinogénese gástrica.

Segundo dados da literatura, o perfil clínico-patológico do carcinoma gástrico dos idosos parece ser diferente do dos jovens [16], no entanto estes aspectos têm sido pouco estudados nos doentes europeus [17]. Noutras regiões do mundo (Japão [18], Taiwan [19, 20], Coreia [21], EUA [22], México [23] e África do Sul [24]), o EOGC é mais frequente nas mulheres e mais vezes do tipo difuso de Laurén em comparação com o carcinoma dos doentes mais idosos. De acordo com alguns estudos, o pior prognóstico do EOGC [25] resulta da rápida progressão da doença nestes pacientes [20, 24, 26], enquanto outros autores não encontraram uma relação directa do prognóstico com a idade, o que parece indicar que o *outcome* está fundamentalmente relacionado com o estágio no momento do diagnóstico [18, 19, 22, 27-29] e com o facto de os doentes poderem ser submetidos a ressecção com intenção curativa [7, 9, 23].

Este estudo teve como objectivos a *caracterização clínico-patológica, a análise da sobrevida de acordo com a idade dos doentes (cut-off 45 anos) e a identificação de factores de prognóstico.*



MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo relativo a 1256 doentes com carcinoma do estômago ou da junção esófago-gástrica (JEG) tratados entre Janeiro de 1988 e Dezembro de 2008, numa única instituição, o Hospital São João E.P.E. (Serviços de Cirurgia 4, Cirurgia B e Cirurgia Geral). Definiu-se EOGC como o cancro gástrico diagnosticado em indivíduos com menos de 45 anos, correspondendo a uma percentagem de 10,59% (133 casos) na presente série.

Nesta série foram estudados os seguintes parâmetros clínicos, patológicos, moleculares e de estadiamento de acordo com a idade (*cut-off* 45 anos): *sexo, localização tumoral, ressecabilidade, tipo de cirurgia de ressecção, tipo de ressecção, tipo de linfadenectomia [Classificação de Siewert – German Gastric Cancer Study (GGCS) 1993 [30] e Japonesa – Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) 2ª Edição Versão Inglesa 1998 [31], número de gânglios estudados, dimensões do tumor, forma macroscópica, classificação histológica (da OMS, de Laurén, de Carneiro e colaboradores, de Ming), invasão venosa, permeação linfática, invasão perineural, tipo de carcinoma (early gastric cancer vs avançado), progressão do tumor na parede (T), metastização ganglionar (N) – classificação TNM [Union Internationale Contre*

le Cancer/American Joint Cancer Committee (UICC/AJCC) 7ª Edição 2009] [32, 33] e Japonesa (JGCA 2ª Edição Versão Inglesa)] [31], rácio ganglionar, metastização à distância (M) e estadio.

Na análise estatística dos resultados foi utilizado o programa de computador SPSS 16.0 para Windows. Os resultados são expressos em média, mediana, desvio padrão e proporções. As médias foram comparadas pelo teste t de *Student*. A variância foi comparada pelo método Anova. As proporções foram comparadas pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exacto de Fisher, sempre que aplicável. As curvas de sobrevida cumulativa foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier [34] e as diferenças pesquisadas pelo teste de log rank. A identificação dos factores de prognóstico foi pesquisada pelo modelo de Cox [35]. Foram considerados significativos os valores de p inferiores a 0,05.

RESULTADOS

A tabela I documenta a caracterização clínica de acordo com os grupos etários.

A percentagem relativa de indivíduos mais jovens submetidos a cirurgia de ressecção mais extensa (69,7% de gastrectomias totais *vs* 30,3% de gastrec-

Tabela I. Caracterização clínica de acordo com os grupos etários

Parâmetros	Idade		Total n (%)	Valor de p
	≤ 45 anos (EOGC) n (%)	> 45 anos n (%)		
Sexo				
Masculino	84 (63,16%)	719 (64,02%)	803 (63,93%)	0,849
Feminino	49 (36,84%)	404 (35,98%)	453 (36,07%)	
Total	133	1123	1256	
Localização				
JEG	23 (21,70%)	204 (22,37%)	227 (22,30%)	0,905
<i>Siewert I</i>	6 (42,86%)	33 (27,27%)	39 (28,89%)	
<i>Siewert II</i>	1 (7,14%)	16 (13,22%)	17 (12,59%)	
<i>Siewert III</i>	7 (50,00%)	72 (59,50%)	79 (58,52%)	
Fundo/Corpo	23 (21,70%)	213 (23,36%)	236 (23,18%)	
Antro	55 (51,89%)	433 (47,48%)	488 (47,94%)	
Coto gástrico	0 (0,00%)	43 (4,71%)	43 (4,22%)	
Extensos	5 (4,72%)	19 (2,08%)	24 (2,36%)	
Total	106	912	1018	



Ressecabilidade				
Ressecável	84 (63,16%)	748 (66,61%)	832 (66,24%)	0,439
Irressecável	49 (36,84%)	375 (33,39%)	424 (33,76%)	
Total	133	1123	1256	
Tipo de Cirurgia				
Cirurgia de Ressecção JEG				
Op. Lortat-Jacob	13 (76,47%)	92 (69,17%)	105 (70,00%)	0,736
Op. Sweet	1 (5,88%)	15 (11,28%)	16 (10,67%)	
Op. Ivor-Lewis	2 (11,76%)	8 (6,02%)	10 (6,67%)	
Esofagogastrectomia trans-hiatal	1 (5,88%)	17 (12,78%)	18 (12,00%)	
Op. Akiyama	0 (0,00%)	1 (0,75%)	1 (0,67%)	
Total	17	133	150	
Cirurgia de Ressecção Gástrica				
Gastrectomia Total	46 (69,70%)	257 (43,34%)	303 (45,98%)	<0,001
Gastrectomia Subtotal Distal	20 (30,30%)	310 (52,28%)	330 (50,08%)	
Degastrogastrectomia	0 (0,00%)	26 (4,38%)	26 (3,95%)	
Total	66	593	659	
Tipo de Ressecção				
R0	39 (82,98%)	399 (79,64%)	438 (79,93%)	0,584
R1	6 (12,77%)	59 (11,78%)	65 (11,86%)	
R2	2 (4,26%)	43 (8,58%)	45 (8,21%)	
Total	47	501	548	
Linfadenectomia				
Classificação de Siewert (GGCS 1993)				
D1 (≤ 25)	48 (66,67%)	421 (66,61%)	469 (66,62%)	1
D2 (> 25)	24 (33,33%)	211 (33,39%)	235 (33,38%)	
Total	134	72	632	
Classificação Japonesa (JGCA 2ª Edição Versão Inglesa 1998)				
D0	2 (3,51%)	12 (2,19%)	14 (2,31%)	0,008
D1	14 (24,56%)	252 (45,90%)	266 (43,89%)	
D2	41 (71,93%)	285 (51,91%)	326 (53,80%)	
Total	57	549	606	
Número de gânglios estudados				
≤ 15	23 (31,94%)	204 (32,28%)	227 (32,24%)	1
> 15	49 (68,06%)	428 (67,72%)	477 (67,76%)	
Total	72	632	704	

Tabela II. Caracterização patológica de acordo com os grupos etários

Parâmetros	Idade		Total n(%)	Valor de p
	≤ 45 anos (EOGC) n(%)	> 45 anos n(%)		
Dimensões				
≤ 5 cm	49 (66,22%)	297 (48,14%)	346 (50,07%)	0,004
> 5 cm	25 (33,78%)	320 (51,86%)	345 (49,93%)	
Total	74	617	691	



Forma macroscópica				
Vegetante	4 (5,56%)	61 (9,93%)	65 (9,48%)	0,067
Ulcerada	25 (34,72%)	173 (28,18%)	198 (28,86%)	
Infiltrativa	5 (6,94%)	56 (9,12%)	61 (8,89%)	
Ulcerovo-vegetante	9 (12,50%)	145 (23,62%)	154 (22,45%)	
Ulcerovo-infiltrativa	29 (40,28%)	179 (29,15%)	208 (30,32%)	
Total	72	614	686	
Classificação da OMS				
Tubular	26 (34,21%)	383 (60,60%)	409 (57,77%)	<0,001
<i>Bem-moderadamente diferenciado</i>	21 (27,63%)	339 (53,64%)	360 (50,85%)	
<i>Pouco diferenciado</i>	5 (6,58%)	44 (6,96%)	49 (6,92%)	
Células isoladas em anel de sinete	43 (56,58%)	170 (26,90%)	213 (30,08%)	
Mucinosos	6 (7,89%)	24 (3,80%)	30 (4,24%)	
Adenoescamosos	0 (0,00%)	7 (1,11%)	7 (0,99%)	
Medular rico em estroma linfóide	0 (0,00%)	2 (0,32%)	2 (0,28%)	
Mistos	1 (1,32%)	46 (7,28%)	47 (6,64%)	
Total	76	632	708	
Classificação de Laurén				
Intestinal	20 (27,03%)	325 (52,00%)	345 (49,36%)	<0,001
Difuso	41 (55,41%)	126 (20,16%)	167 (23,89%)	
Não classificável	13 (17,57%)	174 (27,84%)	187 (26,75%)	
Total	74	625	699	
Classificação de Carneiro e colaboradores				
Glandular	9 (15,79%)	187 (40,83%)	196 (38,06%)	<0,001
Misto	21 (36,84%)	164 (35,81%)	185 (35,92%)	
Células isoladas	24 (42,11%)	72 (15,72%)	96 (18,64%)	
Sólidos	3 (5,26%)	35 (7,64%)	38 (7,38%)	
Total	57	458	515	
Classificação de Ming				
Expansivo	5 (7,14%)	174 (28,57%)	179 (26,36%)	0,001
Infiltrativo	62 (88,57%)	416 (68,31%)	478 (70,40%)	
Não classificável	3 (4,29%)	19 (3,12%)	22 (3,24%)	
Total	70	609	679	
Invasão Venosa				
Presente	32 (41,56%)	377 (58,91%)	409 (57,04%)	0,005
Ausente	45 (58,44%)	263 (41,09%)	308 (42,96%)	
Total	77	640	717	
Permeação Linfática				
Presente	54 (71,05%)	528 (82,37%)	582 (81,17%)	0,029
Ausente	22 (28,95%)	113 (17,63%)	135 (18,83%)	
Total	76	641	717	
Invasão Perineural				
Presente	24 (60,00%)	236 (53,64%)	260 (54,17%)	0,509
Ausente	16 (40,00%)	204 (46,36%)	220 (45,83%)	
Total	40	440	480	

tomias subtotais distais) foi mais elevada que a registrada nos mais velhos (43,34% e 52,28%, respectivamente), tendo acontecido o mesmo relativamente à

extensão da linfadenectomia segundo a classificação Japonesa (71,93% de D2 nos jovens *vs* 51,91% de D2 nos mais velhos).



A tabela II resume a caracterização patológica de acordo com os grupos etários.

Os indivíduos mais jovens apresentaram tumores com dimensões menores ($4,89 \pm 2,7$ cm) do que os carcinomas dos doentes mais velhos ($5,98 \pm 3,79$ cm).

Em relação à forma macroscópica, os EOGC, por um lado, foram classificados como ulcerados (34,72%) e ulcero-infiltrativos (40,28%) mais vezes do que os tumores dos doentes mais velhos (28,18% e 29,15%, respectivamente), por outro lado, os EOGC foram classificados como vegetantes (5,56%), infiltrativos (6,94%) e ulcero-vegetantes (12,5%) numa percentagem inferior em comparação com os tumores dos indivíduos mais idosos (9,93%, 9,12% e 23,62%, respectivamente).

Segundo a classificação da OMS, os EOGC foram classificados mais frequentemente como tumores com células isoladas em anel de sinete (56,58%) e numa menor percentagem relativa como tubulares (34,21%) comparativamente com os tumores dos doentes mais velhos (26,9% e 60,6%, respectivamente).

Observou-se a mesma tendência na classificação de Laurén, com mais tumores do tipo difuso (55,41%) e menos tumores do tipo intestinal (27,03%) nos

EOGC em oposição com os tumores dos mais idosos (20,16% e 52%, respectivamente).

Tendo em consideração a classificação proposta por Carneiro e colaboradores, os EOGC apresentaram uma relação tumores de células isoladas/tumores glandulares de 2,7 : 1, ao contrário dos doentes mais velhos que apresentaram uma relação de 0,39 : 1.

Os EOGC apresentaram um crescimento infiltrativo segundo a classificação de Ming numa percentagem significativamente maior (88,57%) do que os tumores dos indivíduos com mais de 45 anos (68,31%).

Os tumores dos indivíduos mais jovens apresentavam menos frequentemente invasão venosa (41,56%) e permeação linfática (71,05%) do que os tumores dos doentes mais velhos (58,91% e 82,37%). Nos tumores sem metastização ganglionar (N0) observa-se a mesma tendência no que diz respeito à permeação linfática, mas sem significado estatístico ($p=0,08$). Não se observaram diferenças significativas relativamente à invasão perineural de acordo com a idade.

A tabela III apresenta o estadiamento de acordo com os grupos etários, não se observando diferenças significativas nesta análise.

Tabela III. Estadiamento de acordo com os grupos etários

Parâmetros	Idade		Total	Valor de p
	≤ 45 anos (EOGC)	> 45 anos		
	n (%)	n (%)	n (%)	
Tipo de Carcinoma				
Early Gastric Cancer	21 (16,03%)	133 (12,29%)	154 (12,70%)	0,214
Avançado	110 (83,97%)	949 (87,71%)	1059 (87,30%)	
Total	131	1082	1213	
Progressão na parede (T)				
TNM 7ª Edição (2009)				
T0 - <i>in situ</i>	1 (1,27%)	4 (0,60%)	5 (0,67%)	0,806
T1a - lâmina própria	8 (10,13%)	51 (7,63%)	59 (7,90%)	
T1b - submucosa	10 (12,66%)	63 (9,43%)	73 (9,77%)	
T2 - <i>muscularis propria</i>	8 (10,13%)	58 (8,68%)	66 (8,84%)	
T3 - subserosa	24 (30,38%)	235 (35,18%)	259 (34,67%)	
T4a - perfura a serosa	22 (27,85%)	215 (32,19%)	237 (31,73%)	
T4b - órgãos adjacentes	6 (7,59%)	42 (6,29%)	48 (6,43%)	
Total	79	668	747	



Metastização ganglionar (N)				
Presente	52 (63,41%)	470 (66,86%)	522 (66,50%)	0,538
Ausente	30 (36,59%)	233 (33,14%)	263 (33,50%)	
Total	82	703	785	
TNM 7ª Edição (2009)				
N0 (0)	30 (40,00%)	233 (34,06%)	263 (34,65%)	0,365
N1 (1-2)	9 (12,00%)	125 (18,27%)	134 (17,65%)	
N2 (3-6)	11 (14,67%)	110 (16,08%)	121 (15,94%)	
N3a (7-15)	19 (25,33%)	134 (19,59%)	153 (20,16%)	
N3b (>15)	6 (8,00%)	82 (11,99%)	88 (11,59%)	
Total	75	684	759	
Rácio (metastizados/ressecados)				
≤ 0,2	44 (60,27%)	372 (58,03%)	416 (58,26%)	0,802
> 0,2	29 (39,73%)	269 (41,97%)	298 (41,74%)	
Total	73	641	714	
Classificação Japonesa (topográfica) - JGCA 2ª Edição Versão Inglesa 1998				
N0	30 (38,96%)	233 (34,98%)	263 (35,40%)	0,337
N1	25 (32,47%)	284 (42,64%)	309 (41,59%)	
N2	20 (25,97%)	139 (20,87%)	159 (21,40%)	
N3	2 (2,60%)	10 (1,50%)	12 (1,62%)	
Total	77	666	743	
Metastização à distância (M)				
M0	76 (91,57%)	642 (90,93%)	718 (91,00%)	1
M1	7 (8,43%)	64 (9,07%)	71 (9,00%)	
Total	83	706	789	
Estadio				
TNM 7ª Edição (2009)				
0	1 (1,32%)	4 (0,60%)	5 (0,67%)	0,631
IA	17 (22,37%)	96 (14,31%)	113 (15,13%)	
IB	7 (9,21%)	57 (8,49%)	64 (8,57%)	
IIA	5 (6,58%)	72 (10,73%)	77 (10,31%)	
IIB	6 (7,89%)	72 (10,73%)	78 (10,44%)	
IIIA	8 (10,53%)	85 (12,67%)	93 (12,45%)	
IIIB	11 (14,47%)	117 (17,44%)	128 (17,14%)	
IIIC	14 (18,42%)	104 (15,50%)	118 (15,80%)	
IV	7 (9,21%)	64 (9,54%)	71 (9,50%)	
Total	76	671	747	

Os doentes com EOGC (≤ 45 anos) apresentaram sobrevidas superiores (44% aos 5 anos) às dos indivíduos com mais de 45 anos (31%) [Figura 1].

A análise multivariada pelo método da regressão de Cox (*Stepwise*) identificou como factores de prognóstico independentes os seguintes parâmetros: idade ($p=0,019$), progressão do tumor da parede ($p<0,001$) e rácio ganglionar ($p<0,001$) [Tabela IV].

Tabela IV. Resumo da análise de regressão de Cox (*Stepwise*) da série global

Parâmetros	HR	IC95% HR	Valor de p
Idade	2,166	1,133 – 4,139	0,019
Progressão da parede (T)	1,49	1,264 – 1,757	<0,001
Rácio ganglionar	3,435	2,081 – 5,669	<0,001



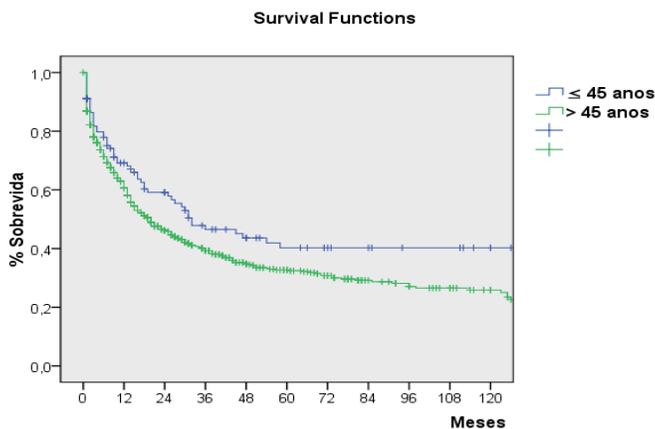


Figura 1. Sobrevida da série global (n=1256), de acordo com o grupo etário

DISCUSSÃO

Segundo a literatura, o pico de incidência do cancro gástrico ocorre na sétima década de vida [36, 37]. Neste estudo, a idade média de diagnóstico foi de 64,4 anos. No entanto, registaram-se em alguns casos de carcinoma gástrico em doentes mais jovens – EOGC. A taxa de EOGC da nossa série (10,59%) está de acordo com o classicamente descrito na literatura [7, 38], embora as taxas possam variar entre 2,7% [8] e 15% [9] segundo alguns estudos. Não se verificou a preponderância para sexo feminino neste subgrupo de doentes como está descrito na literatura [8, 39].

Os indivíduos mais jovens apresentaram tumores com dimensões menores ($4,89 \pm 2,7$ cm), facto este que, tanto quanto é do nosso conhecimento, ainda não tinha sido descrito.

Neste estudo, os doentes com EOGC foram submetidos a cirurgias de ressecção mais extensas – mais gastrectomias totais (69,7%) do que subtotaais distais (30,3%) – com linfadenectomias também mais alargadas (D2 em 71,93%). Este subgrupo de doentes apresentou uma percentagem significativamente superior (55,41%) de tumores do tipo difuso segundo a classificação de Laurén, o que está de acordo com o descrito na literatura, [8, 11, 39] e de tumores infiltrativos (88,57%) segundo a classificação de Ming, em comparação com os doentes mais velhos (20,16% e 68,31%, respectivamente), o que poderá contribuir

para explicar a taxa mais elevada de gastrectomias totais nestes doentes. Por outro lado, esta agressividade cirúrgica estará relacionada com o melhor estado fisiológico destes doentes, que apresentam menos comorbilidades, o que pode permitir ao cirurgião ser mais radical na sua abordagem. Assim, apesar dos tumores neste grupo de doentes terem apresentado com maior frequência características patológicas classicamente associadas a pior prognóstico (os subtipos das classificações histológicas e da classificação de Ming previamente referidos) os EOGC nesta série apresentaram sobrevidas superiores (44% vs 31% aos 5 anos), ao contrário do que está descrito em alguns estudos [25]. Outros factores de prognóstico, como a invasão venosa e a permeação linfática, foram menos frequentes no grupo dos EOGC.

Não se verificaram diferenças significativas relativamente ao estadiamento entre os doentes jovens e os indivíduos mais velhos, o que está de acordo com alguns estudos da literatura [7, 9, 23] que referem não existir diferenças entre estes dois grupos, quer no estadiamento, quer nos factores de prognóstico. Deste modo, as diferenças na sobrevida, observadas nos diferentes estudos, dependeriam essencialmente da possibilidade de realizar cirurgia de ressecção com intenção curativa, ou seja, R0.

CONCLUSÕES

A incidência de EOGC foi 10,59% e, de acordo com os dados deste estudo, surge como uma entidade clínica distinta, pois apresentou diferenças em relação aos restantes doentes em vários parâmetros do perfil clínico-patológico: dimensões tumorais, forma macroscópica, classificações histológicas (da OMS, de Laurén, de Carneiro e colaboradores, de Ming), invasão venosa e permeação linfática. Apesar de algumas destas características se associarem classicamente a um pior prognóstico, a sobrevida dos doentes com EOGC foi significativamente superior (44% aos 5 anos) em relação aos doentes idosos, em grande parte devido à maior agressividade e radicalidade cirúrgicas observadas neste grupo de doentes.



BIBLIOGRAFIA

1. Catalano, V., et al., *Gastric cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2009. **71**(2): p. 127-64.
2. Ajani, J.A., P.F. Mansfield, and D.M. Ota, *Potentially resectable gastric carcinoma: current approaches to staging and preoperative therapy*. World J Surg, 1995. **19**(2): p. 216-20.
3. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
4. Crew, K.D. and A.I. Neugut, *Epidemiology of gastric cancer*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(3): p. 354-62.
5. Msika, S., et al., *Population-based study of diagnosis, treatment and prognosis of gastric cancer*. Br J Surg, 1997. **84**(10): p. 1474-8.
6. Bertuccio, P., et al., *Recent patterns in gastric cancer: a global overview*. Int J Cancer, 2009. **125**(3): p. 666-73.
7. Kokkola, A. and P. Sipponen, *Gastric carcinoma in young adults*. Hepatogastroenterology, 2001. **48**(42): p. 1552-5.
8. Umeyama, K., et al., *Gastric carcinoma in young adults in Japan*. Anticancer Res, 1982. **2**(5): p. 283-6.
9. Ramos-De la Medina, A., et al., *Clinicopathologic characteristics of gastric cancer in a young patient population*. J Gastrointest Surg, 2004. **8**(3): p. 240-4.
10. Milne, A.N. and G.J.A. Offerhaus, *Early-onset gastric cancer: Learning lessons from the young*. World J Gastrointest Oncol, 2010. **2**(2): p. 59-64.
11. Milne, A.N., et al., *Early onset gastric cancer: on the road to unraveling gastric carcinogenesis*. Curr Mol Med, 2007. **7**(1): p. 15-28.
12. Correa, P. and Y.H. Shiao, *Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis*. Cancer Res, 1994. **54**(7 Suppl): p. 1941s-1943s.
13. Suriano, G., et al., *Identification of CDH1 germline missense mutations associated with functional inactivation of the E-cadherin protein in young gastric cancer probands*. Hum Mol Genet, 2003. **12**(5): p. 575-82.
14. Suriano, G., et al., *Characterization of a recurrent germ line mutation of the E-cadherin gene: implications for genetic testing and clinical management*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(15): p. 5401-9.
15. Carneiro, F., et al., *Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer*. J Clin Pathol, 2008. **61**(1): p. 25-30.
16. Maehara, Y., et al., *Age-related characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients*. Cancer, 1996. **77**(9): p. 1774-80.
17. Santoro, R., et al., *Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young European adults*. Br J Surg, 2007. **94**(6): p. 737-42.
18. Eguchi, T., et al., *Gastric cancer in young patients*. J Am Coll Surg, 1999. **188**(1): p. 22-6.
19. Lo, S.S., et al., *Poorer prognosis in young patients with gastric cancer? Hepatogastroenterology*, 1999. **46**(28): p. 2690-3.
20. Lai, I.R., et al., *Gastric cancer in the young*. Hepatogastroenterology, 1997. **44**(18): p. 1641-5.
21. Kim, D.Y., et al., *Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young patients*. Langenbecks Arch Surg, 2003. **388**(4): p. 245-9.
22. Koea, J.B., M.S. Karpeh, and M.F. Brennan, *Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients*. Ann Surg Oncol, 2000. **7**(5): p. 346-51.
23. Medina-Franco, H., M.J. Heslin, and R. Cortes-Gonzalez, *Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study*. Ann Surg Oncol, 2000. **7**(7): p. 515-9.
24. Matley, P.J., et al., *Gastric carcinoma in young adults*. Ann Surg, 1988. **208**(5): p. 593-6.
25. Theuer, C.P., et al., *Gastric adenocarcinoma in patients 40 years of age or younger*. Am J Surg, 1996. **172**(5): p. 473-6; discussion 476-7.
26. Bloss, R.S., T.A. Miller, and E.M. Copeland, 3rd, *Carcinoma of the stomach in the young adult*. Surg Gynecol Obstet, 1980. **150**(6): p. 883-6.
27. Siewert, J.R., et al., *Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study*. Ann Surg, 1998. **228**(4): p. 449-61.
28. Sanchez-Bueno, F., et al., *Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection*. Br J Surg, 1998. **85**(2): p. 255-60.
29. Nakamura, K., et al., *Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy*. Cancer, 1992. **70**(5): p. 1030-7.
30. Siewert, J.R., et al., *Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group*. Br J Surg, 1993. **80**(8): p. 1015-8.
31. Japanese Gastric Cancer, A., *Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition*. Gastric Cancer, 1998. **1**(1): p. 10-24.
32. International Union Against Cancer (UICC), in *TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed.*, L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, Editors. 2009, Wiley-Blackwell: New York.
33. Edge, S.B., et al., in *American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual, 7th ed.* 2010, Springer: Chicago.
34. Kaplan, E.L. and P. Meier, *Nonparametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc, 1958. **53**: p. 457-481.
35. Cox, D.R., *Regression models and life-tables*. J R Stat Soc B, 1972. **34**: p. 187-220.
36. Gore, R.M., *Gastric cancer. Clinical and pathologic features*. Radiol Clin North Am, 1997. **35**(2): p. 295-310.
37. Clark, C.J., et al., *Current problems in surgery: gastric cancer*. Curr Probl Surg, 2006. **43**(8-9): p. 566-670.
38. Carvalho, R., et al., *Early-onset gastric carcinomas display molecular characteristics distinct from gastric carcinomas occurring at a later age*. J Pathol, 2004. **204**(1): p. 75-83.
39. Lim, S., et al., *Alteration of E-cadherin-mediated adhesion protein is common, but microsatellite instability is uncommon in young age gastric cancers*. Histopathology, 2003. **42**(2): p. 128-36.



Autoria

- 1 – Conceção e desenho do trabalho: H Santos-Sousa, J Pinto-de-Sousa
- 2 – Aquisição de dados: H Santos-Sousa, T Bouça-Machado, J Pinto-de-Sousa
- 3 – Análise e interpretação dos dados: H Santos-Sousa, T Bouça-Machado, J Pinto-de-Sousa
- 4 – Elaboração do manuscrito: H Santos-Sousa
- 5 – Revisão científica: J Pinto-de-Sousa, J Preto, E Lima-da-Costa, J Costa-Maia
- 6 – Revisão crítica: J Pinto-de-Sousa, J Preto, E Lima-da-Costa, J Costa-Maia
- 7 – Análise e revisão dos dados estatísticos: H Santos-Sousa, J Pinto-de-Sousa
- 8 – Pesquisas bibliográficas: H Santos-Sousa, T Bouça-Machado
- 9 – Supervisão do trabalho: J Pinto-de-Sousa, J Costa-Maia

Contacto

H SANTOS-SOUSA MD, MSC
Serviço de Cirurgia Geral, Hospital São João E.P.E.
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,
Alameda Professor Hernâni Monteiro
4200-319 Porto, Portugal
+351.966933583
h.santos.sousa@gmail.com

