

# Câncer gástrico em adultos jovens: um grupo de pior prognóstico?

## *Gastric cancer in young adults: a worse prognosis group?*

MARCUS FERNANDO KODAMA PERTILLE RAMOS, TCBC-SP<sup>1</sup>; MARINA ALESSANDRA PEREIRA<sup>1</sup>; VICTOR MASARO TAKAMATSU SAGAE<sup>1</sup>; MARCELO MESTER, TCBC-SP<sup>1</sup>; ANDRÉ LUIZ GIOIA MORRELL<sup>1</sup>; ANDRÉ RONCON DIAS<sup>1</sup>; BRUNO ZILBERSTEIN, ECBC-SP<sup>1</sup>; ULYSSES RIBEIRO JUNIOR, TCBC-SP<sup>1</sup>; IVAN CECCONELLO, ECBC-SP<sup>1</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar as características clínico-patológicas e sobrevivência de pacientes jovens, portadores de câncer gástrico, independentemente da intenção de tratamento. **Métodos:** análise retrospectiva de todos os pacientes com câncer gástrico submetidos a qualquer tratamento cirúrgico entre 2008 e 2017. Pacientes com idade inferior a 45 anos foram considerados adultos jovens, e aqueles com mais de 45 anos foram definidos como grupo com idade avançada. **Resultados:** dos 875 pacientes avaliados, 84 (9,6%) eram adultos jovens e 791 (90,4%) tinham idade avançada. Jovens associaram-se ao sexo feminino ( $p < 0,001$ ), menor escore de *Charlson* ( $p = 0,002$ ), ASA I/II ( $p < 0,001$ ), tipo difuso de *Lauren* ( $p < 0,001$ ) e tumores pouco diferenciados ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença entre os grupos quanto à intenção de tratamento (paliativo versus curativo) ( $p = 0,267$ ) e estágio clínico cTNM ( $p = 0,120$ ). A sobrevida livre de doença foi pior nos jovens ( $p = 0,049$ ), mas a sobrevida global foi semelhante entre os grupos ( $p = 0,578$ ). A análise multivariada identificou gastrectomia total, pT3/T4, pN+ e tipo difuso de *Lauren* como fatores prognósticos associados a pior sobrevida livre de doença e sobrevida global. A idade não foi um fator independente associado a pior prognóstico. **Conclusão:** apesar de os jovens apresentarem uma menor sobrevida livre de doença, a sobrevida global foi semelhante entre os grupos, e a idade não demonstrou ser um fator prognóstico independente significativo.

**Descritores:** Neoplasias Gástricas. Idade de Início. Adulto Jovem. Análise de Sobrevida.

### INTRODUÇÃO

A incidência de câncer gástrico (CG) vem diminuindo em todo o mundo. No entanto, ele continua a ser o quinto câncer mais comum no globo, e ainda causa significativa morbidade e mortalidade em vários países europeus, da Ásia, e América do Sul<sup>1</sup>. O principal modelo de carcinogênese do CG envolve várias alterações moleculares induzidas pelo meio fatores ambientais, incluindo: 1) admissão de dietas com altos níveis de sal (principalmente com elevadas concentrações de sódio); 2) má conservação de alimentos; 3) aumento de compostos *N*-nitrosos na mucosa gástrica; 4) deficiências de antioxidantes/vitamínicas (por exemplo, vitamina C); 5) infecção por *Helicobacter pylori*; 6) polimorfismos de genes de citocinas pró-inflamatórias; 7) consumo prolongado de álcool e tabaco<sup>2,3</sup>. O efeito cumulativo destas agressões sobre o epitélio gástrico ao longo dos anos leva ao desenvolvimento de neoplasia.

Assim, o CG normalmente tem a sua incidência elevada na a sexta década de vida, em pacientes com gastrite atrófica crônica e metaplasia intestinal<sup>2</sup>.

Ao mesmo tempo, o CG pode também ocorrer sem inflamação gástrica crônica como um pré-requisito, especialmente em adultos jovens<sup>4</sup>. Estes tumores são muitas vezes associados à alterações no gene *CDH1* e apresentam tipo histológico difuso de *Lauren*. Portanto, o desafio do diagnóstico precoce e tratamento do CG também se estende a pacientes jovens. Dados recentes têm revelado que o câncer gástrico em adultos jovens (CGAJ) é responsável por 2-8% de todos os cânceres<sup>5,6</sup>. Além do óbvio impacto social, o CGAJ gera interesse crescente devido à progressiva importância ligada às causas genéticas da doença. Um mecanismo de herança genética foi descoberto e comprovado em um subgrupo de 1-3% dos casos. Estas síndromes incluem Câncer Gástrico Difuso Hereditário (CGDH), *Li-Fraumeni*, Polipose familiar adenomatosa, *Lynch* e *Peutz-Jeghers*<sup>7-9</sup>.

1 - Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas (HC-FM/USP), Instituto do Câncer, São Paulo, SP, Brasil.

Preocupações com o prognóstico e a melhor abordagem do CGAJ permanecem abertas à discussão<sup>5,10,11</sup>. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar as características clínico-patológicas e sobrevida de pacientes adultos jovens com CGAJ submetidos a qualquer procedimento cirúrgico, com posterior ênfase em pacientes submetidos à cirurgia com intenção curativa.

## MÉTODOS

Foram revisados todos os pacientes consecutivos que se submeteram a qualquer procedimento cirúrgico ou endoscópico devido a câncer gástrico, entre 2009 e 2017, em nossa Instituição. Excluiu-se das análises tumores não originados no estômago, tipo histológico não adenocarcinoma, e cirúrgicos procedimentos gástricos relacionados para condições benignas (tais como para úlcera péptica e gastrostomias).

Definiu-se CGAJ como CG diagnosticado em pacientes com 45 anos de idade ou menos. Pacientes com mais de 45 anos de idade foram rotulados como no "grupo de câncer gástrico em idosos (CGI)" para comparação. Realizou-se estadiamento pré-operatório por endoscopia gastrointestinal superior com biopsia, tomografia computadorizada e exames laboratoriais. Laparoscopia diagnóstica foi realizada em casos selecionados com suspeita de carcinomatose peritoneal ou intenção de tratamento neoadjuvante. A avaliação do risco cirúrgico utilizou a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA)<sup>12</sup> e o índice de comorbidade de *Charlson-Deyo* (CCI)<sup>13</sup>. Todos os pacientes foram submetidos a exames clínicos e laboratoriais pré-operatórios. Casos complexos foram discutidos em reunião multidisciplinar.

Cirurgiões com extensa experiência no manejo cirúrgico do CG operaram todos os casos de acordo com as diretrizes do *Japanese Gastric Cancer Association*<sup>14</sup>.

A linfadenectomia D2 de intenção curativa foi realizada sempre que possível, de acordo com a suspeita pré-operatória e/ou estadiamento intraoperatório e as condições médicas do paciente. Conforme definido pela *Japanese Gastric Cancer Association*, tratamos o CG do terço superior com gastrectomia total, e o CG dos terços médio e inferior, com gastrectomia subtotal (4/5). A extensão da linfadenectomia (D1 ou D2) foi definida pelas cadeias de linfonodos ressecadas<sup>14</sup>. A classificação do tumor residual classificação foi como se segue: R0, sem tumor residual; R1, tumor residual microscópico; R2, tumor residual macroscópico. O estadiamento TNM foi realizado de acordo com o 8ª edição<sup>15</sup>.

Classificou-se as complicações pós-operatórias (CPO) de acordo com a classificação de *Clavien-Dindo*<sup>16</sup>. Consideramos complicações graves as *Clavien* III-IV-V. Definimos mortalidade pós-operatória quando a morte ocorreu nos primeiros 30 dias após a cirurgia ou durante a internação hospitalar após o procedimento.

Seguimento pós-operatório foi realizado trimestralmente no primeiro ano após a cirurgia, e a cada seis meses, nos anos seguintes. Solicitou-se exames de acompanhamento para detecção de recidiva com base na presença de sintomas. Perda de seguimento foi considerada quando o paciente faltava às suas consultas ambulatoriais pós-operatórias por mais de 12 meses consecutivos.

A estatística descritiva incluiu frequências com porcentagens para variáveis nominais e médias para variáveis contínuas. Utilizou-se o teste qui-quadrado para avaliar as diferenças entre variáveis categóricas, e o teste t de *Student* para contínuas. Estimou-se a sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) usando o método de *Kaplan-Meier*, e as diferenças entre sobrevidas utilizando o teste *Log Rank*.

Foi construído um modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox para análise de fatores de risco para os resultados de sobrevida no CG. Incluiu-se variáveis que foram significativas na análise univariada e covariáveis na análise multivariada para determinar quais independentemente afetavam o prognóstico. O tempo de sobrevida foi calculado a partir da data da cirurgia até a data da morte/recidiva. Foram censurados os pacientes que estavam vivos na data do último contato pessoal. Todos os testes foram bilaterais e a significância estatística foi definida como  $p < 0,05$ . Realizou-se as análises usando o *software* SPSS, versão 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

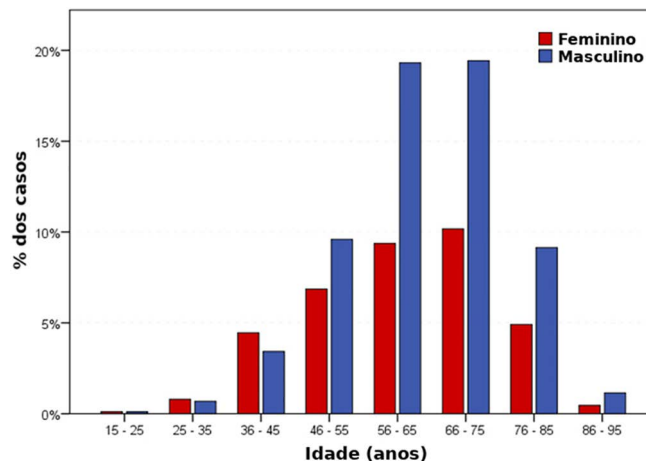
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital (documento NP 993/16) e registrado *on-line* ([www.plataformabrasil.saude.gov.br](http://www.plataformabrasil.saude.gov.br)).

## RESULTADOS

Durante o período estudado, 934 pacientes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos ou endoscópicos devido à CG. Destes, 875 (93,7%) foram diagnosticados como adenocarcinoma gástrico e incluídos no presente estudo. Havia 550 homens (62,9%) e 325 mulheres (37,1%), com uma média de idade de 65 anos (intervalo 22-94) (Figura 1). Em 84 (9,6%) pacientes a idade foi 45 anos ou menos (grupo CGAJ), e 791 (90,4%) eram mais velhos (CGI grupo).

A tabela 1 mostra as características clínicas e cirúrgicas dos pacientes com adenocarcinoma gástrico.

O número de pacientes mulheres foi mais elevado no grupo CGAJ (56% vs 35,1%,  $p < 0,001$ ). Os pacientes no Grupo CGI tiveram pontuações CCI e ASA mais elevadas quando comparado com o Grupo CGAJ (10,8% vs 0%,  $p = 0,002$  e 29,2% vs 7,1%,  $p < 0,001$ ; respectivamente). Os pacientes com CGAJ apresentaram tumores pouco diferenciados (81,8% vs 45,7%,  $p < 0,001$ ) e tipo difuso de *Lauren* (86,9% vs 35,9%,  $p < 0,001$ ).



**Figura 1.** Distribuição de câncer gástrico de acordo com grupos etários e sexo.

Considerando os tipos de procedimentos cirúrgicos, não houve diferença entre procedimentos curativos e paliativos entre os grupos ( $p = 0,267$ ). No entanto, ressecção endoscópica foi rara no grupo CGAJ (1,2% vs 5,2%). Embora a frequência de ressecção com intenção curativa tenha sido a mesma, linfadenectomia D2 foi mais comum no grupo CGAJ (63,1% vs 47,8%,  $p = 0,027$ ).

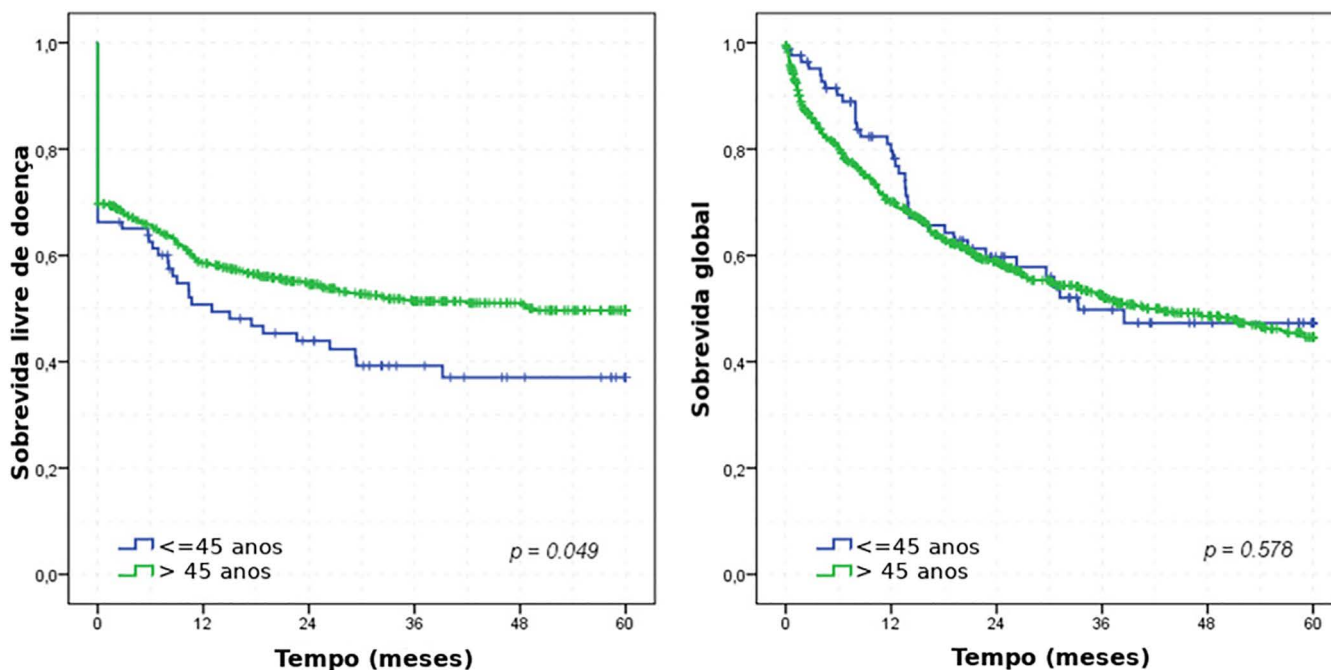
O estágio TNM final foi semelhante entre os dois grupos ( $p = 0,120$ ), mas pacientes no estágio I foram mais frequentes no grupo CGI (26,7% vs 21,4%), e estágio IV, no grupo CGAJ (32,1% vs 25,4%). A média de internação hospitalar pós-operatória foi mais longa no grupo CGI (11,9 vs 9,6 dias,  $p = 0,039$ ), com uma mediana de oito (intervalo 1-49) e nove dias (intervalo 1-73) para os grupos CGAJ e CGI, respectivamente.

Com uma duração média de acompanhamento de 26,4 meses (mediana de 19,5 meses,  $DP \pm 24,4$ ), 397 pacientes tiveram doença residual ou apresentaram recidiva, e 395 morreram. Em relação aos grupos etários, não houve diferenças na SG entre pacientes do CGAJ e do CGI. A mediana da SG foi de 33,3 e 40,9 meses, respectivamente ( $p = 0,578$ ) (Figura 2). A SLD foi significativamente pior no grupo CGAJ do que no CGI (47% vs 55,6%,  $p = 0,049$ ), com uma mediana de SLD de 12,9 e 49,6 meses, respectivamente.

**Tabela 1.** Características clínico-patológicas de adultos jovens e idosos com CG. Todos os casos de adenocarcinoma gástrico (n=875).

Variáveis	≤45 anos CGAJ n=84 (%)	>45 anos CGI n=791 (%)	p
Sexo			<0,001
Masculino	37 (44)	513 (64,9)	
Feminino	47 (56)	278 (35,1)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )			0,198
Média (DP)	22,9 (4,1)	23,8 (5,0)	
Relação neutrófilos/linfócitos (RNL)			0,841
Média (DP)	2,78 (4,1)	2,67 (2,1)	
Índice de comorbidade de <i>Charlson-Deyo</i> (CCI)			0,002
0-1	84 (100)	687 (89,2)	
>1	0 (0)	81 (10,8)	
ASA (Sociedade Americana de Anestesiologistas)			<0,001
I/II	78 (92,9)	560 (70,8)	
III/IV	6 (7,1)	231 (29,2)	
Diferenciação histológica*			<0,001
Bem/Moderadamente	12 (18,2)	350 (54,3)	
Pouco	54 (81,8)	294 (45,7)	
Tipo de <i>Lauren</i> *			<0,001
Intestinal	9 (13,6)	366 (56,7)	
Difuso/Misto	57 (86,9)	255 (35,9)	
Indeterminado	0 (0)	25 (3,9)	
Tipo de cirurgia			0,267
Intenção curativa (D1 ou D2)	56 (66,7)	500 (63,2)	
Paliativa/Diagnóstica	27 (32,1)	250 (31,6)	
Endoscópica	1 (1,2)	41 (5,2)	
Tipo de linfadenectomia			0,027
D2	53 (63,1)	378 (47,8)	
D1	8 (9,5)	121 (15,3)	
Não aplicável	23 (27,4)	292 (36,9)	
Estádio TNM			0,120
I	18 (21,4)	211 (26,7)	
II	11 (13,1)	125 (15,8)	
III	28 (33,3)	254 (32,1)	
IV	27 (32,1)	201 (25,4)	
Internação hospitalar (dias)			0,039
Média (DP)	9,6 (7,4)	11,9 (9,6)	
Mediana (intervalo)	8 (1-49)	9 (1-73)	

\* dados não disponíveis em alguns casos; IMC: índice de massa corporal; DP: desvio padrão.



**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global e livre de doença para toda a população estudada.

Realizamos linfadenectomia D2 com intenção curativa em 425 pacientes. Cinquenta e dois (12,2%) tinham 45 anos de idade ou menos e os 373 (87,8%) restantes eram mais velhos. Considerando as características clínico-patológicas (Tabela 2), não houve diferença em relação ao sexo entre os grupos ( $p=0,094$ ). O tipo de ressecção e o uso de quimioterapia neoadjuvante também foram semelhantes. Os pacientes do grupo CGAJ foram mais propensos a terem tumores pouco diferenciados (82,7% vs 49,3%,  $p<0,001$ ) e tipo histológico difuso/misto de *Lauren* (88,5% vs 41,8%,  $p<0,001$ ). Não observamos diferença entre os dois grupos com respeito ao estágio TNM ( $p=0,206$ ). Complicações pós-operatórias foram mais frequentes no grupo CGI ( $p=0,049$ ). O grupo CGAJ recebeu mais terapia adjuvante (51,9% vs 36,2%,  $p=0,029$ ).

Localização e tamanho do tumor, índice de massa corporal (IMC), número de linfonodos ressecados, invasão venosa/linfática/perineural e

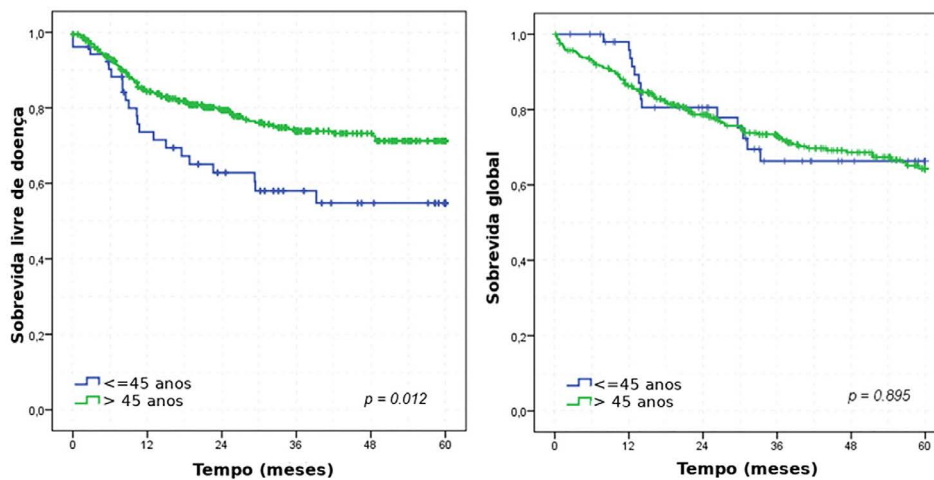
duração da internação hospitalar foram semelhantes entre os grupos (Tabela 3).

Ao final do presente estudo, 107 pacientes tinham apresentado recidiva da doença e 119 pacientes haviam morrido. As taxas de SLD e SG para os pacientes submetidos à D2 foram 74% e 72%, respectivamente. Considerando as faixas etárias, a análise de sobrevida de *Kaplan-Meier* mostrou pior SLD para o grupo CGAJ ( $p=0,012$ ) do que para o CGI. Não houve diferença de SG ( $p=0,805$ ) entre CGAJ e CGI (Figura 3).

Realizamos análises univariada e multivariada para avaliar os fatores prognósticos que afetam a SLD e a SG no grupo de pacientes submetidos à linfadenectomia D2 (Tabela 4). A análise multivariada identificou a extensão da cirurgia (gastrectomia total) e as categorias pT e pN como fatores prognósticos independentes associados a pior SLD e SG. Além disso, o tipo histológico difuso de *Lauren* também foi associado a pior SG. Não Houve associação significativa entre a idade do paciente e sobrevida.

**Tabela 2.** Características clínico-patológicas dos pacientes tratados com ressecção D2 com intenção curativa (n=425).

Variáveis	≤45 anos CGAJ n=52 (%)	>45 anos CGI n=373 (%)	p
Sexo			0,094
Masculino	24 (46,2)	218 (58,4)	
Feminino	28 (53,8)	155 (41,6)	
Quimioterapia neoadjuvante (QNA)			0,077
Não	49 (94,2)	318 (84,3)	
Sim	3 (5,8)	55 (14,7)	
Tipo de ressecção			0,278
Gastrectomia subtotal	29 (55,8)	237 (63,5)	
Gastrectomia total	23 (44,2)	136 (36,5)	
Tipo de <i>Lauren</i>			<0,001
Intestinal	6 (11,5)	198 (53,4)	
Difuso/Misto	46 (88,5)	155 (41,8)	
Indeterminado	0 (0)	18 (4,9)	
Diferenciação histológica			<0,001
Bem/Moderadamente	9 (17,3)	188 (50,7)	
Pouco	43 (82,7)	183 (49,3)	
Categoria pT			0,209
pT1/T2	17 (32,7)	156 (41,8)	
pT3/T4	25 (67,3)	217 (58,2)	
Categoria pN			0,247
pN negativo	19 (36,5)	168 (45)	
pN positivo	33 (63,5)	205 (55)	
Estádio TNM			0,206
I-II	25 (48,1)	214 (57,4)	
III-IV	27 (51,9)	159 (42,6)	
Complicação pós-operatória (classificação <i>Clavien-Dindo</i> )			0,049
Nenhuma/Grau I-II	50 (96,2)	323 (86,6)	
Grau III-IV-V	2 (3,8)	50 (13,4)	
Terapia adjuvante			0,029
Não	25 (48,1)	238 (63,8)	
Sim	27 (51,9)	135 (36,2)	

**Figura 3.** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global e livre de doença em pacientes submetidos à linfadenectomia D2 com intenção curativa.

**Tabela 3.** Características clínico-patológicas dos pacientes tratados com ressecção D2 com intenção curativa (n=425).

Variáveis	≤45 anos CGAJ n=52 (%)	>45 anos CGI n=373 (%)	p
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )			0,122
Média (DP)	23,5 (2,6)	24,9 (5,2)	
ASA (Sociedade Americana de Anestesiologistas)			0,009
I-II	51 (98,1)	314 (84,2)	
III-IV	1 (1,9)	59 (15,8)	
Índice de comorbidade de <i>Charlson-Deyo</i> (CCI)			0,023
0-1	52 (100)	332 (91)	
>1	0 (0)	33 (9)	
Localização do tumor			0,144
Superior	1 (1,9)	32 (8,6)	
Médio	7 (13,5)	83 (22,3)	
Inferior	37 (71,2)	224 (60,1)	
Todo o estômago	1 (1,9)	9 (2,4)	
Outro	6 (11,5)	25 (6,7)	
Tamanho do tumor (cm)			0,910
Média (DP)	4,6 (2,6)	5,0 (3,5)	
Linfonodos ressecados			0,453
Média (DP)	40,3 (17,5)	42,1 (17,5)	
Invasão linfática*			0,443
Ausente	23 (46)	189 (51,8)	
Presente	27 (54)	176 (48,2)	
Invasão venosa*			0,201
Ausente	29 (58)	245 (67,1)	
Presente	21 (42)	120 (32,9)	
Invasão perineural*			0,276
Ausente	22 (44)	189 (52,2)	
Presente	28 (56)	173 (47,8)	
pT			0,184
T1	14 (26,9)	106 (28,4)	
T2	3 (5,8)	50 (13,4)	
T3	16 (30,8)	120 (32,2)	
T4	19 (36,5)	97 (26)	
pTNM			0,173
I	15 (28,8)	125 (33,5)	
II	10 (19,2)	89 (23,9)	
III	24 (46,2)	156 (41,8)	
IV	3 (5,8)	3 (0,8)	
Internação hospitalar (dias)			0,288
Média (DP)	10,0 (5,6)	11,4 (8,1)	
Mediana (intervalo)	9 (4-30)	9 (4-59)	

\* dados não disponíveis em alguns casos.

**Tabela 4.** Análises univariada e multivariada para sobrevida livre de doença e sobrevida global – gastrectomia D2 com intenção curativa (n=425).

Sobrevida livre de doença Variáveis*	Univariada			Multivariada		
	RH	IC 95%	p	RH	IC 95%	p
Idade >45 vs ≤45	1,83	1,13-2,95	0,013	1,33	0,80-2,20	0,267
Feminino vs Masculino	0,99	0,68-1,45	0,964	-	-	-
Charlson 0-1 vs Charlson >1	0,54	0,20-1,46	0,225	-	-	-
ASA I-II vs ASA III-IV	0,67	0,34-1,33	0,256	-	-	-
Gastrectomia subtotal vs total	2,11	1,44-3,09	<0,001	1,77	1,21-2,60	0,003
Tipo intestinal vs Tipo difuso/misto	1,80	1,22-2,65	0,003	2,21	0,80-1,83	0,354
pT1/T2 vs pT3/T4	9,44	4,77-18,69	<0,001	3,55	1,56-8,04	0,002
pN0 vs pN1/2/3	7,89	4,32-14,40	<0,001	3,27	1,83-5,83	<0,001
Terapia adjuvante: presente vs ausente	1,46	0,99-2,13	0,052	-	-	-

Sobrevida global Variáveis*	Univariada			Multivariada		
	RH	IC 95%	p	RH	IC 95%	p
Idade >45 vs ≤45	0,96	0,55-1,68	0,963	-	-	-
Feminino vs Masculino	1,02	0,71-1,47	0,896	-	-	-
Charlson 0-1 vs Charlson >1	1,61	0,88-2,92	0,119	-	-	-
ASA I-II vs ASA III-IV	1,52	0,94-2,45	0,090	-	-	-
Gastrectomia subtotal vs total	2,18	1,52-3,12	<0,001	1,85	1,29-2,66	0,001
Tipo intestinal vs tipo difuso/misto	1,75	1,21-2,52	0,003	1,45	1,01-2,10	0,049
pT1/T2 vs pT3/T4	3,84	2,39-6,16	<0,001	2,27	1,33-3,86	0,003
pN0 vs pN1/2/3	3,73	2,38-5,84	<0,001	2,20	1,32-3,65	0,002
Terapia adjuvante: presente vs ausente	1,14	0,80-1,65	0,466	-	-	-

\* o primeiro serve como categoria de referência.

## DISCUSSÃO

Até o momento, um conceito comum tem persistido em centros especializados no tratamento do CG, que pacientes de 45 anos de idade ou mais jovens apresentam tumores biologicamente mais agressivos e, portanto, têm um pior prognóstico. Eles são considerados mais propensos à recidiva, a despeito de tratamento cirúrgico agressivo e estratégias neoadjuvantes<sup>6,17,18</sup>. Nossos dados parcialmente corroboram este conceito.

Pacientes com CGAJ foram predominantemente mulheres e, como esperado, tinham um menor número de comorbidades. Tumores com tipos histológicos difuso de *Lauren* e pouco diferenciado também ocorreram mais frequentemente no grupo CGAJ. No entanto,

o estágio clínico-patológico e a intenção de tratamento não diferiram entre os grupos etários. A análise de sobrevida mostrou que adultos jovens não apresentaram uma SG pior, apesar de terem SLD pior em comparação com o resto da população.

Vale a pena notar a dificuldade em definir "quem é um paciente adulto jovem" quando se fala em câncer gástrico. O valor de corte da idade para definir o CGAJ tem sido previsivelmente controverso. Frequentemente, define-se entre 40 e 50 anos, sem uma clara razão<sup>5,6,10,11,17,19-22</sup>. Takatsu *et al.*<sup>5</sup> definiram CGAJ como pacientes dentro do quinto percentil da distribuição etária. Assim, identificaram menos de 40 anos de idade como o grupo jovem. Nakamura *et al.*<sup>22</sup> determinaram ponto de corte em 34 anos para definir CGAJ utilizando a área sob a curva ROC, com base na mortalidade.



Estes pontos de corte distintos podem também refletir políticas nacionais distintas na coleta de dados sobre câncer em adolescentes e adultos jovens, incluindo tipos tumorais que não o CG<sup>19,23</sup>. No presente estudo, aplicamos o corte em 45 anos de idade, de acordo com a maioria dos trabalhos sobre CGAJ<sup>6,18,20,21,24,25</sup>.

CGAJ é geralmente incomum e recentes estudos têm focado neste grupo de pacientes. Dados de registros de câncer de 2009 a 2014, no Estado de São Paulo, Brasil, têm mostrado uma incidência constante de 5% de CG em pacientes com menos de 40 anos de idade<sup>26</sup>. Publicações italianas e alemãs relatam incidências de CG em pacientes com 50 anos de idade ou menos, de 15,1% e 13,2%, respectivamente<sup>10,11</sup>.

No presente estudo, houve mais homens do que mulheres no grupo CGAJ. Uma das hipóteses para esta predominância se refere à diferenças hormonais, que podem contribuir para que as mulheres sejam mais susceptíveis ao desenvolvimento de CG. Por outro lado, tem sido sugerido que a preponderância de homens em pacientes idosos decorre de uma exposição prolongada a cancerígenos, levando a uma maior incidência de CG do tipo intestinal de *Lauren*<sup>5,17,18,22</sup>.

Um grande questionamento que existe quando se analisa resultados cirúrgicos de pacientes com CGAJ é se este grupo já é diagnosticado em estádios mais avançados. A maioria dos estudos se restringe a analisar apenas aqueles casos que foram ressecados, o que pode levar a viés de seleção, uma vez que casos mais avançados não seriam incluídos na análise. Para resolver este problema, nossa análise inicial incluiu todos os pacientes submetidos a qualquer procedimento cirúrgico ou endoscópico. Verificamos que a fase clínica inicial e a frequência de cirurgias com intenção curativa e paliativa não diferiu entre os grupos. No entanto, uma diferença foi evidente em relação ao tratamento endoscópico, devido à preponderância de câncer tipo difuso de *Lauren* no grupo CGAJ.

Embora alguns autores tenham proposto que o CGAJ possa ser diagnosticado em estádios mais avançados devido à perda de tempo com estudos endoscópicos em dispepsia leve, nossos dados mostraram estádios clínicos TNM e intenção de tratamento cirúrgico semelhantes em ambos os grupos, o que sugere nenhum atraso no diagnóstico para CGAJ<sup>17,22</sup>.

A linfadenectomia D2 tem sido o tratamento padrão ouro para o CG<sup>14,27</sup>. O grupo CGAJ teve uma maior proporção de pacientes submetidos à linfadenectomia D2. Como o grupo CGI teve mais comorbidades, uma maior indicação de linfadenectomia D1 é esperada neste grupo<sup>28</sup>. Como a extensão da linfadenectomia influencia a sobrevida, decidimos realizar a análise de sobrevida incluindo apenas pacientes submetidos à ressecção com linfadenectomia D2 com intenção curativa. Nesta análise, verificamos que as características clínico-patológicas foram semelhantes às da população total. A extensão da gastrectomia e o tempo de internação hospitalar não diferiram entre os dois grupos etários. No entanto, como esperado, CPO graves foram mais comuns no grupo CGI.

Não houve diferença na taxa de terapia neoadjuvante entre os grupos, mas pacientes com CGAJ receberam mais quimioterapia adjuvante do que os CGI, provavelmente devido a sua melhor condição clínica. Além disso, a maior incidência de CPO e a menor tolerância à terapia adjuvante em pacientes idosos podem ter influência sobre a falta de adesão à quimioterapia pós-operatória<sup>29</sup>. Assim, este fato pode afetar adversamente a sobrevivência de pacientes com CGI no longo prazo.

Embora o CGAJ esteja historicamente associado à ideia de prognóstico e sobrevida piores, os dados existentes são ainda insuficientes para indicar uma abordagem mais agressiva nestes casos<sup>6</sup>. Um estudo alemão mostrou melhor sobrevida em pacientes jovens<sup>11</sup>. Por outro lado, estudos asiáticos têm mostrado que a SG é igual em ambos os grupos etários<sup>5,22,25</sup>.

Pacientes com CGAJ podem apresentar melhor resultado, uma vez que permitem a adoção de tratamentos multimodais mais agressivos. Uma meta-análise incluindo sete estudos asiáticos e dois ocidentais mostrou que pacientes mais jovens têm melhor prognóstico do que os mais velhos<sup>20</sup>. Diferentes critérios na definição do grupo CGAJ e o uso de diferentes grupos controle na comparação contribuem para a ocorrência de resultados conflitantes, assim como, a variação da sobrevida entre diferentes países.

Em relação ao prognóstico, casos com intenção curativa não diferiram no último estágio patológico. A análise multivariada mostrou que apenas o tipo de ressecção e as categorias pT e pN foram associadas ao prognóstico. A SLD foi pior para pacientes CGAJ, tanto na análise da população total quanto em casos tratados com linfadenectomia D2 com intenção curativa. É importante ressaltar que, corroborando outros trabalhos, a maioria dos indivíduos com CGAJ tinham tipo difuso de *Lauren*, que é geralmente associado a um comportamento biológico mais agressivo<sup>5,6,18</sup>. No entanto, estes resultados não foram suficientes para terem impacto sobre a diferença na SG. Um maior empenho para o diagnóstico de recidivas no grupo CGAJ, bem como, uma maior proporção de mortes não relacionadas a câncer no grupo CGI, podem ter influenciado este resultado.

É importante ressaltar que a presença de neoplasia em adultos jovens sempre levanta suspeita de alguma alteração genética hereditária. Há diferentes síndromes hereditárias associados com o desenvolvimento de CG, incluindo Câncer Gástrico Difuso Hereditário (CGDH), *Li-Fraumeni*, Polipose Adenomatosa Familiar, *Lynch* e *Peutz-Jeghers*. CGDH é uma condição hereditária associada com mutação germinativa do gene CDH1, responsável pela codificação da E-caderina. A maioria dos

portadores da mutação terá CG antes da idade de 40 anos e o risco de CG difuso é estimado em 67% a 70% para os homens e 56% a 83% para as mulheres até os 80 anos<sup>8,9,24</sup>. Mulheres com CGDH também têm um risco aumentado de câncer de mama lobular<sup>7</sup>. Recentemente, critérios diagnósticos clínicos revisados foram propostos com base em: 1) famílias com dois ou mais pacientes com CG em qualquer idade, sendo um CG difuso confirmado; 2) indivíduos com CG difuso antes de 40 anos de idade; e 3) famílias com diagnósticos tanto de CG difuso como de câncer de mama lobular, um diagnóstico antes da idade de 50 anos<sup>8,9</sup>. Mutações germinativas do CDH1 são observadas em cerca de 20% dos casos que preenchem os critérios clínicos para CGDH<sup>7-9</sup>. No entanto, apenas 5% dos pacientes mais jovens do que 40 anos, sem outros critérios clínicos para CGDH, têm uma mutação no gene CDH1<sup>7</sup>. No Brasil, tem sido relatada uma frequência de 40% a 50% de mutação germinativa do CDH1 em pacientes que reuniram os critérios clínicos para CGDH<sup>30,31</sup>.

Devido à natureza retrospectiva do estudo, registros médicos documentaram insatisfatoriamente as informações sobre neoplasia em membros das famílias, especialmente no grupo CGI. Assim, não incluímos esta informação no presente estudo. Nós tivemos um paciente no grupo CGAJ que apresentou critérios clínicos para CGDH. Como o teste para mutação do gene CDH1 não foi realizado no grupo CGAJ, é possível que tenhamos incluído alguns pacientes com CGDH na análise. Ao avaliar a influência de componentes genéticos no CG em jovens adultos, é importante notar que as características da comparação do grupo composto de pacientes mais velhos não são semelhantes entre os estudos. Países com elevada incidência de CG terão populações controle com diferentes características de países com baixa incidência, sendo muito mais

influenciada por fatores ambientais relacionados com a exposição a algum agente cancerígeno e à infecção por *H. pylori*.

Nosso estudo mostrou que o CGAJ foi predominante no sexo feminino, em pacientes com melhores condições clínicas, com tipo histológico difuso e tumores pouco diferenciados.

No entanto, não houve diferença no estadiamento TNM, e pacientes do grupo CGAJ passaram pelo mesmo tipo de tratamento cirúrgico que os mais velhos. O CGAJ teve pior sobrevida livre de doença, mas a sobrevida global foi semelhante entre os grupos etários, e idade não foi um fator independentemente associado a pior prognóstico no CG.

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the clinical and pathological characteristics and survival of young patients with gastric cancer, regardless of the intention of treatment. **Methods:** we conducted a retrospective analysis of all gastric cancer patients undergoing any surgical treatment between 2008 and 2017. We considered patients under 45 years old as young adults and those over 45 years old, as of advanced age. **Results:** of the 875 patients evaluated, 84 (9.6%) were young adults and 791 (90.4%) were older. Younger patients were associated with female gender ( $p<0.001$ ), lower Charlson score ( $p=0.002$ ), ASA III ( $p<0.001$ ), diffuse Lauren type ( $p<0.001$ ) and poorly differentiated tumors ( $p<0.001$ ). There was no difference between groups regarding treatment intention (palliative versus curative) ( $p=0.267$ ) and cTNM clinical stage ( $p=0.120$ ). Disease-free survival was worse in younger individuals ( $p=0.049$ ), but overall survival was similar between groups ( $p=0.578$ ). Multivariate analysis identified total gastrectomy, pT3/T4, pN+, and diffuse Lauren type as prognostic factors associated with worse disease-free survival and overall survival. Age was not an independent factor associated with worse prognosis. **Conclusion:** although younger patients had lower disease-free survival, overall survival was similar between groups, and age was not a significant independent prognostic factor.

**Keywords:** Stomach Neoplasms. Age of Onset. Young Adult. Survival Analysis.

## REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735-40.
3. Ramos MFKP, Ribeiro Júnior U, Viscondi JKY, Zilberstein B, Ceconello I, Eluf-Neto J. Risk factors associated with the development of gastric cancer - case-control study. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(7):611-9.
4. Liu X, Chu KM. E-cadherin and gastric cancer: cause, consequence, and applications. *Biomed Res Int*. 2014;2014:637308.
5. Takatsu Y, Hiki N, Nunobe S, Ohashi M, Honda M, Yamaguchi T, et al. Clinicopathological features of gastric cancer in young patients. *Gastric Cancer*. 2016;19(2):472-8.
6. Rona KA, Schwameis K, Zehetner J, Samakar K, Green K, Samaan J, et al. Gastric cancer in the young: an advanced disease with poor prognostic features. *J Surg Oncol*. 2017;115(4):371-5.
7. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):23-32. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2015;1(1):110.
8. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361-74.
9. van der Post RS, Vogelaar IP, Manders P, van der Kolk LE, Cats A, van Hest LP, et al. Accuracy of hereditary diffuse gastric cancer testing criteria and outcomes in patients with a germline mutation in CDH1. *Gastroenterology*. 2015;149(4):897-906.e19.
10. Pisanu A, Podda M, Cois A, Uccheddu A. Gastric cancer in the young: is it a different clinical entity? A retrospective cohort study. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:125038.

11. Schildberg CW, Croner R, Schellerer V, Haupt W, Schildberg FW, Schildberg M, et al. Differences in the treatment of young gastric cancer patients: patients under 50 years have better 5-year survival than older patients. *Adv Med Sci.* 2012;57(2):259-65.
12. Doyle DJ, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2017.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
14. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer.* 2017;20(1):1-19.
15. Ajani JA, In H, Sano T, Gaspar LE, Erasmus JJ, Tang LH, et al. Stomach. In: Amin MB, Edge SB, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer. 2017;17:203-20.
16. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
17. Saito H, Takaya S, Fukumoto Y, Osaki T, Tatebe S, Ikeguchi M. Clinicopathologic characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Yonago Acta Med.* 2012;55(3):57-61.
18. Park JC, Lee YC, Kim JH, Kim YJ, Lee SK, Hyung WJ, et al. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: an analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients. *J Surg Oncol.* 2009;99(7):395-401.
19. Albritton K, Barr R, Bleyer A. The adolescence of young adult oncology. *Semin Oncol.* 2009;36(5):478-88.
20. Kong X, Wang JL, Chen HM, Fang JY. Comparison of the clinicopathological characteristics of young and elderly patients with gastric carcinoma: a meta analysis. *J Surg Oncol.* 2012;106(3):346-52.
21. Lee J, Lee MA, Kim IH, Roh SY. Clinical characteristics of young-age onset gastric cancer in Korea. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:110.
22. Nakamura R, Saikawa Y, Takahashi T, Takeuchi H, Asanuma H, Yamada Y, et al. Retrospective analysis of prognostic outcome of gastric cancer in young patients. *Int J Clin Oncol.* 2011;16(4):328-34.
23. Barr RD, Ferrari A, Ries L, Whelan J, Bleyer WA. Cancer in adolescents and young adults: a narrative review of the current status and a view of the future. *JAMA Pediatr.* 2016;170(5):495-501.
24. Dhobi MA, Wani KA, Parray FQ, Wani RA, Wani ML, Peer GQ, et al. Gastric cancer in young patients. *Int J Surg Oncol.* 2013;2013:981654.
25. Liu S, Feng F, Xu G, Liu Z, Tian Y, Guo M, et al. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young patients. *BMC Cancer.* 2016;16:478.
26. Fundação Oncocentro de São Paulo. Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo [Internet]. São Paulo: FOSP; 2015. Disponível em: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/publicacoes/registrocancerbasepopulacional>
27. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):439-49.
28. Ramos MPKF, Pereira MA, Dias AR, Yagi OK, Zaidan EP, Ribeiro-Júnior U, et al. Surgical outcomes of gastrectomy with D1 lymph node dissection performed for patients with unfavorable clinical conditions. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(3):460-5.
29. Aloia TA, Zimmiti G, Conrad C, Gottumukalla V, Kopetz S, Vauthey JN. Return to intended oncologic treatment (RIOT): a novel metric for evaluating the quality of oncosurgical therapy for malignancy. *J Surg Oncol.* 2014;110(2):107-14.
30. El-Husny A, Raiol-Moraes M, Amador M, Ribeiro-Dos-Santos AM, Montagnini A, Barbosa S, et al. CDH1 mutations in gastric cancer patients from northern Brazil identified by Next- Generation Sequencing (NGS). *Genet Mol Biol.* 2016;39(2):189-98.
31. Moreira-Nunes CA, Barros MBL, do Nascimento Borges B, Montenegro RC, Lamarão LM, Ribeiro HF, et al. Genetic screening analysis of patients with hereditary diffuse gastric cancer from northern and northeastern Brazil. *Hered Cancer Clin Pract.* 2014;12(1):18.

Recebido em: 30/05/2019

Aceito para publicação em: 17/07/2019

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos

E-mail: marcus.kodama@hc.fm.usp.br

