

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Rafael Otero Amaral Vargas
Yuri Povill

Análise da prevalência e mortalidade da neoplasia maligna do estômago no Brasil em 10 anos.

RIO DE JANEIRO
2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Rafael Otero Amaral Vargas

Yuri Povill

Análise da prevalência e mortalidade da neoplasia maligna do estômago no Brasil em 10 anos.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Unigranrio como requisito
para a obtenção do grau de médico.

Orientador: Dany David Kruczan

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Rafael Otero Amaral Vargas
Yuri Povill

Análise da prevalência e mortalidade da neoplasia maligna do estômago no Brasil em 10 anos.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Unigranrio como requisito para
a obtenção do grau de médico.

Aprovado por: Prof. _____
Prof. _____

Em _____ de _____ de _____.

DEDICATÓRIA

- A todos os meus professores da graduação, que foram de fundamental importância na construção da minha vida profissional.
- À professora Viviane Lozano Espasandin, pela sua participação e orientação na pesquisa ainda em 2021, sem a qual esse projeto não se daria.
- Ao professor Dany David Kruczan, por aceitar orientar o trabalho de conclusão de curso e por fornecer de sua aptidão médica e seus conhecimentos correlatos para elaboração do mesmo.

RESUMO

Trata-se de um estudo observacional transversal agregado com o objetivo de analisar a prevalência de internações, taxa de mortalidade e óbitos decorrentes da neoplasia maligna de estômago no Brasil, por região nos últimos 10 anos e comparar as diferenças entre gêneros e a distribuição no território nacional. A análise foi feita através de dados secundários obtidos pelo DATASUS, com as variáveis epidemiológicas: sexo, números de internações, óbitos e taxa de mortalidade de acordo com o critério cronológico das internações hospitalares autorizadas no período compreendido entre Março de 2012 e Março 2022. Durante o período houve 251.835 internações pelo câncer de estômago no Brasil, destas, 162.908 (64,69%) pela população masculina e 88.927 (35,31%) pela feminina; o número total de óbitos foi 42.042, sendo 27.139 (64,54%) na população masculina e 14.910 (35,46%) na população feminina; além de uma taxa de mortalidade de 16,7%, sendo 16,66% na população masculina e 16,77% na feminina. A região Sudeste apresentou o maior número de internações, 115.333 (45,80%), e o maior número de óbitos, 21.243 (50,52%), enquanto a região Norte apresentou a maior taxa de mortalidade, 21,4%. Apesar de haver aumento no número de internações e mortes no período, tal fato poderia ser interpretado positivamente, pois sugeriria um maior acesso às medidas de promoções em saúde com diagnósticos mais precoces e terapêutica eficaz, tendo em vista a diminuição da taxa de mortalidade da doença na década estudada.

Palavras-chave: Neoplasia maligna de estômago, Câncer de Estômago, Epidemiologia.

ABSTRACT

This is an aggregated cross-sectional observational study with the objective of analyzing the prevalence, mortality rate and deaths resulting from malignant stomach neoplasm in Brazil, by region in the last 10 years and comparing the differences between genders and the distribution in the national territory. The analysis was performed using secondary data obtained by DATASUS, with the epidemiological variables: sex, number of hospitalizations, deaths and mortality rate according to the chronological criterion of authorized hospital admissions in the period between March 2012 and March 2022. During during the period there were 251,835 hospitalizations for stomach cancer in Brazil, of which 162,908 (64.69%) were for the male population and 88,927 (35.31%) for the female population; the total number of deaths was 42,042, with 27,139 (64.54%) in the male population and 14,910 (35.46%) in the female population; in addition to a mortality rate of 16.7%, being 16.66% in the male population and 16.77% in the female population. The Southeast region had the highest number of hospitalizations, 115,333 (45.80%), and the highest number of deaths, 21,243 (50.52%), while the North region had the highest mortality rate, 21.4%. Although there was an increase in the number of hospitalizations and deaths in the period, this fact could be interpreted positively, as it would suggest greater access to health promotion measures with earlier diagnoses and effective therapy, with a view to reducing the mortality rate of the disease in the decade studied.

Keywords: Malignant Stomach Neoplasm, Stomach Cancer, Epidemiology.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABCD	Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva
AJCC	American Joint Committee of Cancers
APC	Adenomatous polyposis coli
C-erbB-2	Human epidermal growth factor receptor 2
CA	Câncer
CA-125	Antígeno de Câncer 125
CA-19.9	Antígeno de câncer 19-9
CA-72.4	Antígeno de câncer 72.4
CEA	Antígeno carcinoembrionário
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DM1	Diabetes mellitus Tipo 1
E-CADERINA	Caderina epitelial
EDA	Endoscopia digestiva alta
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FISH	Hibridização in situ fluorescente
GAPPS	Adenocarcinoma gástrico e polipose proximal do estômago
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HER2	Fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2
HLA	Human Leucocyte Antigen
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IORT	Radioterapia intraoperatória
K-SAM	KATO-III Cell-derived stomach cancer amplified gene
PD-1	Proteína de morte celular programada 1
PI	Prevalência de Internações
QT	Quimioterapia
R0	Ressecção cirúrgica com margens microscopicamente livre de doença
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TM	Taxa de Mortalidade
TNF	Fator de necrose tumoral
TNM	Estadiamento tumor-nódulo-metástase
USE	Ultrassonografia endoscópica
p-53	Tumor protein p53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação de Borrmann	18
Figura 2 – Proposta de fluxograma para o tratamento cirúrgico do câncer gástrico .	24

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Número de mortes por câncer em 2020, ambos sexos e todas as idades.	17
Gráfico 2 – Diferença de internações entre os gêneros entre 2012-2022.....	27
Gráfico 3 – Diferença de internações entre regiões do Brasil entre 2012-2022.....	28
Gráfico 4 – Diferença de óbitos entre os gêneros entre 2012-2022	28
Gráfico 5 – Diferença de óbitos entre regiões do Brasil entre 2012-2022.	29
Gráfico 6 – Diferença de taxa de mortalidade entre os gêneros entre 2012-2022.	34
Gráfico 7 – Diferença de taxa de mortalidade entre regiões do Brasil entre 2012-2022	34

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Síndromes paraneoplásicas associadas ao câncer gástrico e outros tumores do trato gastrointestinal	20
Quadro 1 – Estadiamento TNM do câncer gástrico	22
Quadro 2 – Grupos de estadiamento prognóstico de acordo com o TNM	22

ÍNDICE

1 Introdução	12
2 Fundamentação Teórica	13
2.1 História	13
2.2 Etiologia	14
2.3 Epidemiologia	16
2.4 Classificações	17
2.5 Manifestações clínicas	18
2.5.1 Sinais e sintomas do câncer gástrico avançado:	19
2.6 Diagnóstico e estadiamento	20
2.7 Tratamento	23
2.8 Prognóstico	25
3 Materiais e Métodos	26
3.1 Desenho	26
3.2 Metodologia de Pesquisa Bibliográfica	26
3.3 Metodologia de Análise de Dados	26
4 Resultados	26
5 Discussão	30
6 Conclusão	31
7 Referências Bibliográficas	31

1 - INTRODUÇÃO

O Câncer gástrico maligno, sendo representado em 85 a 90% das vezes pelo adenocarcinoma, mas também simbolizado pelo linfoma e o sarcoma gástricos são uma neoplasia de extrema relevância histórica e atual devido a sua prevalência e sua alta taxa de mortalidade. A primeira descrição de um caso oncológico gástrico ocorreu em 1835 onde houve a famosa descrição das úlceras gástricas benignas e malignas por J. Cruveilhier. A história oficial da cirurgia do câncer gástrico começou cerca de 40 anos mais tarde, quando, em 9 de abril de 1879, Jules Émile Pean, um famoso cirurgião francês, realizou a primeira ressecção gástrica para tratamento do câncer.¹

Anualmente mais de um milhão de casos de câncer gástrico são diagnosticados no mundo.¹ Destes, estima-se que 2% sejam apenas no Brasil. Em um nível global, o câncer de estômago é o quinto mais diagnosticado e o sétimo mais prevalente; enquanto no Brasil, é o terceiro mais comum em homens e o quinto em mulheres.² Nos países desenvolvidos, o câncer gástrico é 2,2 vezes mais provável de ser diagnosticado nos homens do que nas mulheres, enquanto nos países em desenvolvimento, essa proporção é de 1,83. Estima-se que mundialmente o risco cumulativo de se desenvolver a doença desde o nascimento até os 74 anos fica em torno de 1,87% para homens e 0,79% para mulheres.³

Os sintomas iniciais do câncer de estômago são inespecíficos, geralmente consistem em dispepsia sugestiva de úlcera péptica. Os pacientes e os médicos tendem a não dar grande importância aos sintomas ou a tratá-los como doença péptica. Posteriormente, saciedade precoce (sensação de estômago cheio depois da ingestão de pequena quantidade de alimento) pode ocorrer, se o câncer obstruir a região pilórica ou o estômago se tornar pouco distensível, secundariamente a litíe plástica. Disfagia pode se desenvolver se o câncer na região do cárdia do estômago obstruir a saída esofágica.² Perda ponderal ou de energia, geralmente resultante de restrição dietética, é comum. Hematêmese ou melenas maciças são incomuns, mas anemia secundária à perda oculta de sangue pode ser observada. Ocasionalmente, os primeiros sintomas são causados por metástases (p. ex., icterícia, ascite, fraturas).³ Os achados físicos podem não ser dignos de nota ou limitar-se a fezes heme-positivas. Na fase tardia do curso, as anormalidades incluem massa epigástrica, linfonodos umbilicais, supraclaviculares esquerdos ou axilares esquerdos; hepatomegalia e massa ovariana ou retal. Podem ocorrer lesões pulmonares, neurológicas e ósseas. O diagnóstico deve ser dado através de uma biópsia e em seguida devem ser realizados exames complementares para a realização do estadiamento correto e abordagem de acordo com ele. O prognóstico está atrelado a diversas variáveis

como o estadiamento, o tipo de abordagem e as técnicas empregadas, contudo apesar do grande avanço pelas modernos tratamentos oferecidos, ainda assim a mortalidade é alta.¹

2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 - História

Os primeiros casos de possíveis tumores gástricos foram relatados no papiro de Ebers, escrito em 1600 a.C., e nos registros de Hipócrates relatados por Galeno no segundo século d.C. Em 1835 houve a famosa descrição das úlceras gástricas benignas e malignas por J. Cruveilhier. A história cirúrgica do câncer gástrico começou cerca de 40 anos mais tarde, quando, em 9 de abril de 1879, Jules Émile Pean, um cirurgião francês, realizou a primeira ressecção gástrica terapêutica. Mais de um ano depois, no dia 6 de novembro de 1880, Ludwig von Rydygier fez a segunda tentativa. A primeira operação bem sucedida foi realizada por Theodor Billroth em 1881. Em 29 de janeiro de 1881, foi realizada, sob anestesia com clorofórmio, éter e álcool, a primeira gastrectomia bem sucedida no mundo. Dezesesseis anos após , Karl Schlatter em 1897 realizou a primeira gastrectomia total bem sucedida. O sucesso de Billroth e Schlatter iniciou uma nova era no manejo do câncer gástrico.

No Japão, o câncer gástrico sempre foi um grave problema de saúde pública, sendo responsável por cerca de metade das mortes por câncer, justificando os esforços dos cirurgiões japoneses na busca de melhores resultados terapêuticos. Entretanto, somente a partir da introdução dos gastroscópios, em 1950, o diagnóstico do adenocarcinoma gástrico apresentou um progresso empolgante, possibilitando melhora no estadiamento e tratamento da doença. Foi a primeira vez em que a associação de exames radiológicos, endoscópicos, biópsias e citologia foram empregados em pacientes assintomáticos com objetivo de diagnosticar o tumor em fases iniciais, nas quais as taxas de cura se aproximavam dos 100%.

A partir de 1955 iniciam-se os exames de rastreamento em massa da população, aumentando o número de pacientes com diagnóstico precoce. Os reflexos dessa política permanecem até os dias de hoje, quando 6 milhões de pessoas são submetidas anualmente a exames de rastreamento, na busca do diagnóstico precoce no Japão.⁴

2.2 – Etiologia

O câncer gástrico é uma doença multifatorial e tanto os fatores ambientais e genéticos têm importante papel em sua etiologia. Alguns desses fatores de risco, como idade e sexo, não são modificáveis, enquanto outros, como fumar e a infecção pela *H. pylori* potencialmente são. A infecção por *H. pylori* é o fator predisponente mais importante nos casos esporádicos. Isso porque em indivíduos que desenvolvem uma infecção do corpo gástrico, o resultado é a acloridria e o desenvolvimento de doenças a ela associada como gastrite atrófica (condição precursora mais comum de Câncer gástrico) e úlcera péptica gástrica⁵

Anormalidades genéticas tem sido observadas na maioria de indivíduos com adenocarcinoma gástrico. A deleção do gene supressor tumoral p-53 e a expressão dos oncogenes K-SAM e C-ERBb2 são alterações frequentes do câncer gástrico. Mutações do gene APC também estão descritas e a mutação do gene E-CADERINA está relacionado com câncer gástrico em pacientes jovens. Há também a associação de câncer gástrico com síndromes hereditárias como a síndrome de câncer colorretal hereditário não polipose, polipose adenomatosa familiar, câncer gástrico difuso hereditário difuso, adenocarcinoma gástrico e polipose proximal do estômago (GAPPS), síndrome de Peutz Jegher, câncer gástrico intestinal familiar.^{5,6}

O excesso de gordura corporal aumenta o risco de desenvolvimento de câncer gástrico na região da cárdia. A obesidade é caracterizada por um estado inflamatório crônico com aumento da produção de fatores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral, interleucina-6 e proteína C-reativa. Essa inflamação crônica pode promover o desenvolvimento do câncer. A obesidade também promove níveis elevados de insulina e leptina, e aumenta a produção de hormônios endógenos, incluindo esteroides sexuais e insulina, o que pode aumentar a proliferação celular e prejudicar a apoptose e, consequentemente, promover o crescimento de células cancerígenas.⁷

A dieta rica em alimentos defumados e contendo nitritos ou compostos nitrosamina é um fator de risco estabelecido. O consumo excessivo de sal, alimentos salgados e conservados no sal aumentam o risco de desenvolvimento de câncer de estômago. A ingestão de sal (cloreto de sódio), caracterizada pelo consumo superior a 6 gramas por dia (equivalente a 2,4g de sódio), de todas as fontes alimentares também é fator de risco.^{5,6} O tabagismo também é

um importante fator de risco para o câncer de estômago. A exposição ocupacional durante a produção de borracha pode expor trabalhadores a uma série de produtos químicos durante o processo de vulcanização (modificação da borracha constitui um grupo de maior risco para câncer de estômago).⁶

Gastrite atrófica crônica é uma condição bem estabelecida com o câncer gástrico na qual, além de causar inflamação da mucosa, está associada a seu adelgaçamento, perda das glândulas e alteração na composição do epitélio (metaplasia).⁸ Ela possui como principais etiologias uma origem autoimune e relacionada ao *H. pylori*. Na causa autoimune, há uma ação contra as células parietais e o fator intrínseco. É associada aos haplótipos HLA-B8 e DR-3 e mais comum em mulheres. Tem associação com doenças autoimunes da tireoide, DM1 e vitiligo, e apresenta maior risco de desenvolvimento de anemia perniciosa. Evolui com atrofia progressiva, sendo o risco de complicações maior com a piora do grau de atrofia. Seu diagnóstico é feito através do histopatológico e da presença de anticorpos anticélula parietal (alta sensibilidade e baixa especificidade) e/ou antifator intrínseco (baixa sensibilidade e alta especificidade). Dosagem sérica de gastrina (que está alta nesses casos) também ajuda no diagnóstico.⁹ Enquanto isso, na relacionada ao *H. pylori*, ocorre o envolvimento do corpo e antro gástrico com distribuição multifocal. Mais proeminente no antro, mas pode se estender a todo o órgão e gera-se uma inflamação, atrofia e metaplasia múltiplas, focalmente distribuídas. É pior no antro gástrico, principalmente na zona de transição (pequena curvatura, junção do antro com corpo gástricos). A mucosa oxíntica, próxima à zona de transição, é gradativamente substituída pela metaplasia intestinal ou pseudopilórica. Além disso, ocorre diminuição do número de células parietais, provavelmente pela diminuição do número de células G no antro e da produção de gastrina.⁸

A realização de cirurgias prévias para o tratamento de úlceras pépticas aumentam a incidência de câncer de estômago no remanescente gástrico. O procedimento de antrectomia com realização de Bilroth 2 tem maior risco, em função da exposição do estômago às secreções biliares, pancreáticas e intestinais acaba levando a uma gastrite crônica, metaplasia e displasia. O risco começa a ser significativo após 10 a 15 anos da cirurgia. Além da gastrite a hipocloridria induzida pelo procedimento aumenta a conversão de nitritos da dieta em nitrosaminas, as quais são potentes carcinógenos.⁶

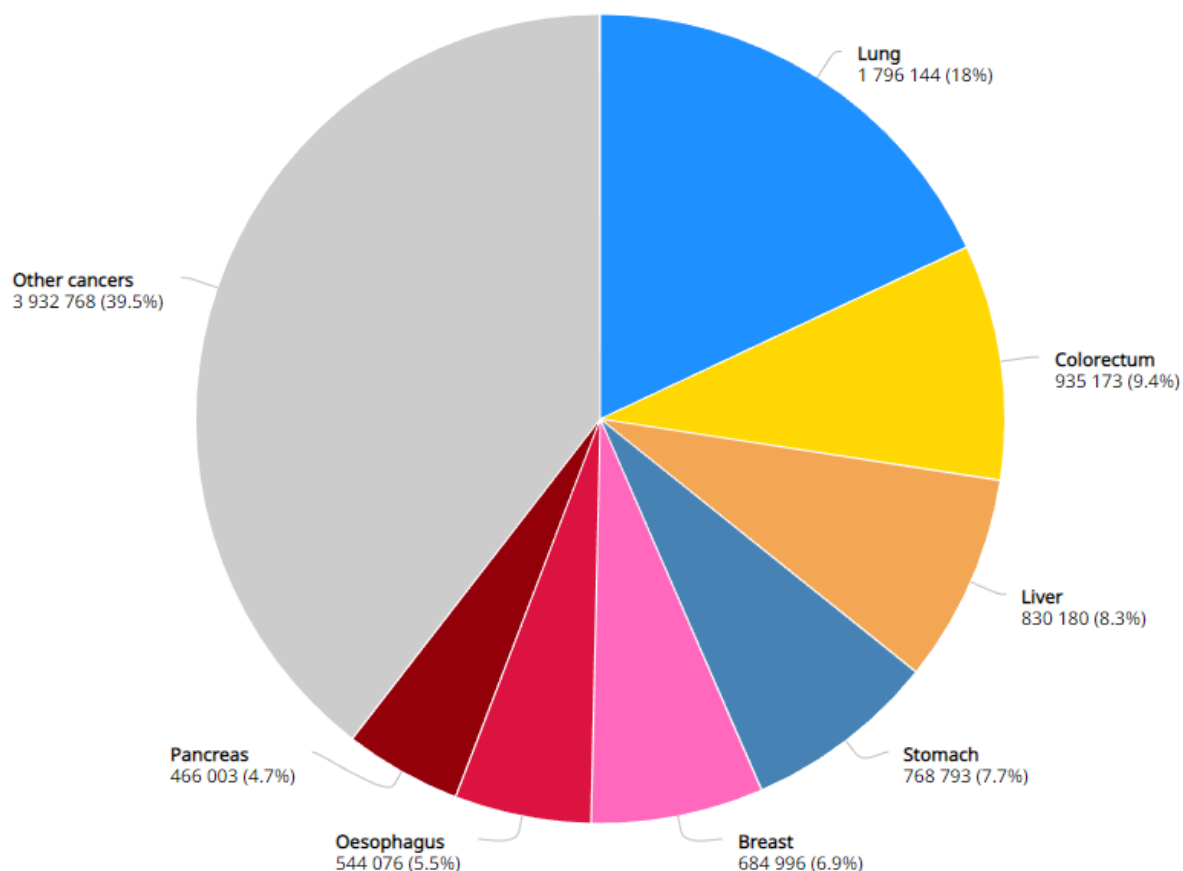
A gastrite hipertrófica ou doença de Menetrier é uma condição rara em que observamos hiperplasia de células do estômago, atrofia de células parietais e principais ,

aumentando a espessura da mucosa fúndica, hipocloridria e enteropatia perdedora de proteínas e tem como risco aumentado de desenvolver adenocarcinoma gástrico.¹⁰

2.3 - Epidemiologia

Anualmente mais de um milhão de casos de câncer gástrico são diagnosticados no mundo.¹ Destes, estima-se que 2% sejam apenas no Brasil. Em um nível global, o câncer de estômago é o quinto mais diagnosticado e o sétimo mais prevalente; enquanto no Brasil, é o terceiro mais comum em homens e o quinto em mulheres.² Nos países desenvolvidos, o câncer gástrico é 2,2 vezes mais provável de ser diagnosticado nos homens do que nas mulheres, enquanto nos países em desenvolvimento, essa proporção é de 1,83. Estima-se que mundialmente o risco cumulativo de se desenvolver a doença desde o nascimento até os 74 anos fica em torno de 1,87% para homens e 0,79% para mulheres.³ Até meados da década de 1990, foi a causa mais comum de mortalidade relacionada ao câncer no mundo, sendo hoje em dia responsável por 768.793 mortes apenas em 2020, tornando-o o quarto mais letal mundialmente (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Número de mortes por câncer em 2020, ambos sexos e todas as idades



Fonte: Editado de GLOBOCAN 2020

No Brasil, estima-se que seja responsável por 7,9% dos óbitos por câncer no sexo masculino, levando-o a ser o quarto de maior mortalidade nessa população, além de 5% no sexo feminino, sendo portanto, o sexto de maior mortalidade nessa população.³ Apesar do grande número de casos, a incidência de câncer gástrico tem diminuído constantemente no mundo inteiro nos últimos 50 anos. Estes declínios precederam a redução bem-sucedida da infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), e são provavelmente atribuíveis a mudanças na conservação de alimentos, tais como menos decapagem de vegetais, menos defumação e processamento de carnes, além da maior disponibilidade de frutas e vegetais frescos.¹¹

2.4 - Classificações

O câncer gástrico tem histologicamente, o adenocarcinoma como mais frequente subtipo, representando cerca de 90-95% dos casos. Outras neoplasias malignas do estômago menos comuns como o linfoma (4%), o tumor neuroendócrino (3%) e o tumor gastrointestinal

estromal (< 3%) representam a minoria dos casos.¹² A terapia endoscópica tem papel crucial no diagnóstico e na realização da biópsia. A classificação endoscópica (macroscópica) mais utilizada é a de Borrmann, que classifica as lesões em uma escala de I-IV. A primeira sendo uma lesão polipóide ou vegetante, bem delimitada; a segunda uma lesão ulcerada, bem delimitada, de bordas elevadas; a terceira uma lesão ulcerada, infiltrativa em parte ou em todas as suas bordas e a última se caracteriza como uma lesão difusamente infiltrativa, não se notando limite entre o tumor e a mucosa normal (Figura 1).¹³

Figura 1 - Classificação de Borrmann

Borrmann I - Lesão polipóide ou vegetante, bem delimitada.	
Borrmann II - Lesão ulcerada, bem delimitada, de bordas elevadas.	
Borrmann III - Lesão ulcerada, infiltrativa em parte ou em todas as suas bordas.	
Borrmann IV - Lesão difusamente infiltrativa, não se notando limite entre o tumor e a mucosa normal.	

Fonte: Traduzido e adaptado de Gastric, Japanese. "Japanese classification of gastric carcinoma-2nd English edition." Gastric cancer 1.1 (1998): 10-24.

2.5 - Manifestações clínicas

Devido aos sintomas vagos e inespecíficos que caracterizam o câncer gástrico, muitos pacientes são diagnosticados com doença em estágio avançado. Os pacientes podem apresentar uma combinação de sinais e sintomas como perda de peso (22% a 61%); anorexia (5% a 40%); fadiga, desconforto epigástrico ou dor (62% a 91%); e plenitude pós-prandial, azia, indigestão, náuseas e vômitos (6% a 40%). Nenhum destes indica inequivocamente câncer gástrico. Além disso, os pacientes podem ser assintomáticos (4% a 17%). Perda de

peso e dor abdominal são os sintomas mais comuns no encontro inicial com o serviço de saúde. A perda de peso é um sintoma comum, e seu significado clínico não deve ser subestimado. Em alguns pacientes, os sintomas podem sugerir a presença de uma lesão em um local específico. Até 25% dos pacientes têm história/sintomas de doença ulcerosa péptica. Uma história de disfagia ou pseudoacalasia pode indicar a presença de um tumor na cárdia com extensão pela junção gastroesofágica. A saciedade precoce é um sintoma infrequente de câncer gástrico, mas é indicativo de um tumor difusamente infiltrativo que resultou em perda de distensibilidade da parede gástrica. A plenitude pós prandial e vômitos podem indicar envolvimento pilórico. Sangramento gastrointestinal significativo é incomum no câncer gástrico; no entanto, a hematêmese ocorre em aproximadamente 10% a 15% dos pacientes e anemia em 1% a 12% dos pacientes. Os sinais e sintomas na apresentação são frequentemente relacionados com a propagação da doença. Ascite, icterícia ou massa palpável indicam doença incurável. O cólon transversal é um local potencial de fistulização maligna e obstrução de um tumor gástrico primário. Disseminação peritoneal difusa da doença frequentemente produz outros locais de obstrução intestinal. Uma grande massa ovariana (tumor de Krukenberg) ou um grande implante peritoneal na pelve (prateleira Blumer), que pode produzir sintomas de obstrução, pode ser palpável no exame pélvico ou retal. Metástases nodulares no tecido subcutâneo ao redor do umbigo (irmã Mary Joseph) ou em linfonodos periféricos, como na área supraclavicular (linfonodo de Virchow) ou região axilar (linfonodo de Irish) representam áreas em que um diagnóstico tecidual pode ser estabelecido com morbidade mínima. Não há nenhum conjunto de sintomas que ocorra precocemente na evolução do câncer gástrico que possa identificar indivíduos para os quais valha outras medidas diagnósticas. No entanto, sintomas alarmantes (disfagia, perda de peso e massa abdominal palpável) estão independentemente associadas à sobrevida; a quantidade de sintomas e o sintoma específico estão associados à mortalidade.¹⁵

2.5.1 - Sinais e sintomas do câncer gástrico avançado:

- Má distensibilidade do estômago (“linite plástica”)
- Obstrução da saída gástrica ou massa abdominal palpável
- Síndrome pseudoacalasia pode ocorrer por envolvimento do plexo de Auerbach ou obstrução maligna perto da junção gastroesofágica.
- Adenopatia patológica: supraclavicular esquerda (linfonodo de Virchow), e/ou linfadenopatia axilar esquerda (linfonodo de “Irish”);

- Tumor de Krukenberg: massa abdominal por aumento do ovário;
- Sinal da prateleira de Blumer: nodulação em fundo pélvico ao exame retal;
- Implante peritoneal periumbilical (linfonodo da “sister Mary Joseph”)
Ascite (carcinomatose peritoneal);
- Icterícia, sinais de insuficiência hepática, hepatomegalia.
- Síndromes Paraneoplásicas:

Tabela 1 - Síndromes paraneoplásicas associadas ao câncer gástrico e outros tumores do trato gastrointestinal

Sinal de Leser-Trelat	Ceratose seborreica difusa
Acantose nigricans	Manchas aveludadas e pigmentadas nas dobras da pele
Síndrome de Trousseau	Tromboflebite migratória superficial

Fonte: Autoria própria.

2.6 - Diagnóstico e estadiamento

O diagnóstico desses pacientes em geral é realizado a partir da indicação de uma Endoscopia Digestiva Alta, durante a qual deve ser realizada a biópsia da lesão suspeita por conta de ser impossível a distinção entre úlcera péptica e câncer gástrico na clínica e aspecto macroscópico. A EDA com biópsia, escovado e citologia do lavado gástrico é o padrão ouro para o diagnóstico. Múltiplas biópsias devem ser obtidas, principalmente ao redor da úlcera, para facilitar o diagnóstico.¹⁶ A USE é o método não cirúrgico mais confiável para avaliar a profundidade da invasão tumoral, principalmente em lesões precoces, além de sua extensão proximal e distal. É o exame que apresenta maior sensibilidade para o estudo da parede gástrica, principalmente no que se refere ao estadiamento T. Avalia com precisão linfonodos perigástricos e estabelece se existe ou não a invasão de estruturas adjacentes. Recomendado para a avaliação pré-tratamento de câncer gástrico em pacientes que não têm evidência de doença metastática (M0). Pode ser utilizado para guiar biópsias por aspiração por agulha fina dos nódulos suspeitos e áreas perilesionais contribui para a precisão do estadiamento linfonodal.^{15, 16}

A Tomografia Computadorizada avalia o estadiamento do tumor na medida que detecta linfadenopatia local ou distante e doença metastática ou ascite. Deve ser realizado a TC de abdome e pelve e tórax por permitir avaliação de todo TNM. A PET-TC utiliza como

princípio a captação pela células tumorais da desoxifluoroglicose marcada. O exame de corpo inteiro é capaz de detectar metástases a distância ainda não evidenciadas. É recomendada como pré estadiamento em pacientes com tumores de alto risco, e em pacientes com múltiplas comorbidades.^{15;16} Contudo, pode não ser muito elucidativa especialmente em pacientes com tumores difusos ou mucinosos.¹⁶

Marcadores sorológicos não são métodos diagnósticos, possuindo baixas taxas de sensibilidade e especificidade. CA 72-4 é mais utilizado como um marcador tumoral de carcinoma gástrico. Quando empregado em conjunto com outros marcadores (como CEA, CA-125; CA-19.9), aumenta a acurácia diagnóstica em pacientes com carcinoma pancreático, de ovário, câncer de pulmão e/ou colorretal. Têm como indicação para pesquisa a investigação, prognóstico, monitorização de tratamento e avaliação de recidiva de carcinomas gástricos. Níveis elevados de marcadores tumorais no câncer gástrico antes da QT podem refletir não apenas a carga tumoral, mas também a biologia da doença.¹⁶

A Laparoscopia Diagnóstica é uma modalidade invasiva de diagnóstico e estadiamento (exclusão de doença metastática radiologicamente oculta) que tem sido cada vez mais empregada por apresentar maior sensibilidade que a TC e a USE para o diagnóstico de implantes peritoneais, além de visualizar metástases hepáticas. Ela é formalmente indicada para toda doença potencialmente ressecável com estadio IB a III (maior benefício para doentes com T3/ T4).^{15;16}

Com esses dados coletados, é possível realizar o estadiamento TNM (Quadro 1) e a classificação em grupos prognósticos (Quadro 2) de acordo com o TNM, os quais permitem ditar a terapêutica apropriada para o paciente.

Quadro 1 - Estadiamento TNM do câncer gástrico

Primary tumour (T)		Regional lymph nodes (N)		Distant metastasis (M)	
TX	Primary tumour cannot be assessed	NX	Regional lymph node(s) cannot be assessed	M0	No distant metastasis
T0	No evidence of primary tumour	N0	No regional lymph node metastasis	M1	Distant metastasis or positive peritoneal cytology
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepithelial tumour without invasion of the lamina propria	N1	Metastasis in 1–2 regional lymph nodes		
T1a	Tumour invades the lamina propria or the muscularis mucosae	N2	Metastasis in 3–6 regional lymph nodes		
T1b	Tumour invades the submucosa	N3	Metastasis in 7 or more regional lymph nodes		
T2	Tumour invades the muscularis propria	N3a	Metastasis in 7–15 regional lymph nodes		
T3	Tumour penetrates the subserosal connective tissue without invasion of the visceral peritoneum or adjacent structures ^a	N3b	Metastasis in 16 or more regional lymph nodes		
T4	Tumour invades the serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures ^b				
T4a	Tumour invades the serosa (visceral peritoneum)				
T4b	Tumour invades adjacent structures ^b				

Fonte: Adaptado de Smyth, E. C., et al. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 27(suppl_5), v38–v49. doi:10.1093/annonc/mdw350

Quadro 2 - Grupos de estadiamento prognóstico de acordo com o TNM

Stage grouping	T stage	N stage	M stage
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stage IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stage IIIB	T4b	N0–1	M0
	T4a	N2	M0
	T3a	N3	M0
Stage IIIC	T4b	N2–3	M0
	T4a	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Fonte: Adaptado de Smyth, E. C., et al. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 27(suppl_5), v38–v49. doi:10.1093/annonc/mdw350

O receptor transmembrana tirosina-quinase HER-2, da família do EGFR, deve ser pesquisado de rotina nas amostras teciduais por imunohistoquímica (FISH) em câncer gástrico avançado, pois alguns estudos demonstraram que sua presença está associada a pior prognóstico, maior agressividade de doença e menor sobrevida. Contudo, o estudo de fase III ToGA demonstrou resultado estatisticamente significativo na taxa de resposta, sobrevida livre

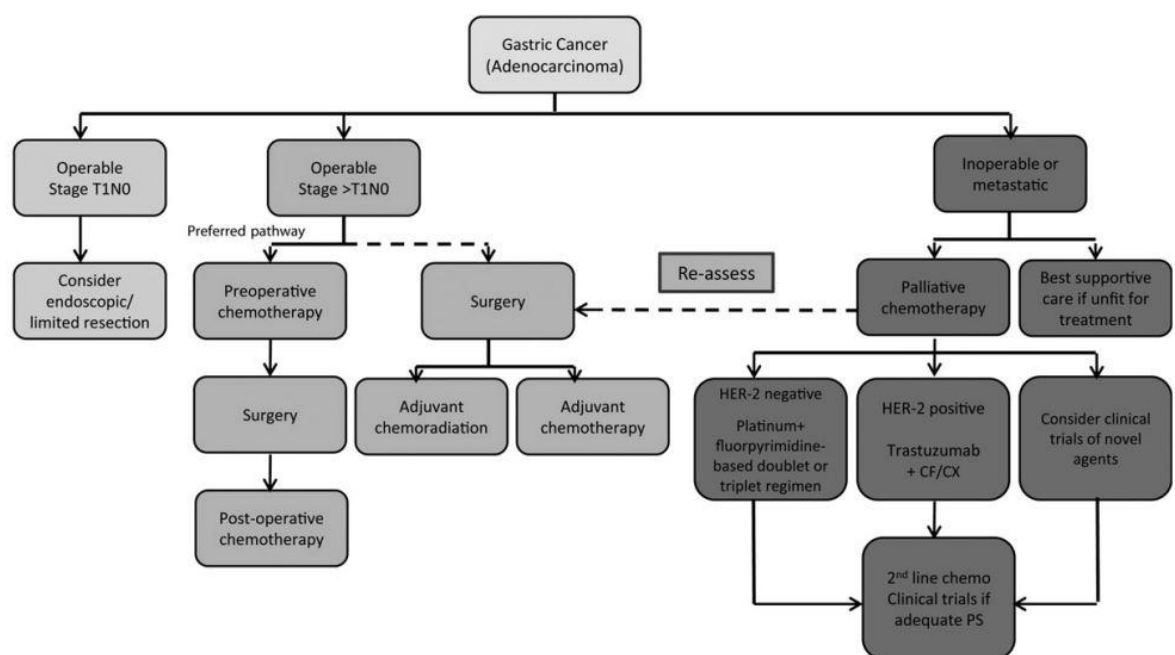
de doença e sobrevida global mediante terapia com trastuzumab. Os benefícios do trastuzumabe foram ainda mais notórios no subgrupo HER2-positivo tradicionalmente definido com imuno-histoquímica (IHC) 2+/FISH+ tumores, ou tumores IHC 3+.^{15;16}

2.7 - Tratamento

Com a maior sofisticação dos métodos diagnósticos, o câncer gástrico tem sido mais frequentemente diagnosticado de forma precoce o que promove um desfecho terapêutico mais favorável aos pacientes. O acometimento precoce (caracterizado por lesão limitada à submucosa [até T1] ,não ulcerada, com tipo histológico bem diferenciado [intestinal], e menor que 2 cm de diâmetro, independentemente da situação linfonodal [N]). Tem como tratamento de escolha ressecção endoscópica, em que deve ser somente empregada em câncer precoce T1a sem comprometimento linfonodal. A ressecção submucosa é considerada a de escolha. Pacientes submetidos a este método devem ser monitorados frequentemente com endoscopia.^{6;15-18} Pacientes com tumores que não preenchem critério para ressecção endoscópica tem como o tratamento cirúrgico o único potencialmente curativo. Possui como Indicações: Pacientes elegíveis, estádios IB a III e a extensão da ressecção cirúrgica depende do estadiamento e do local de acometimento sendo realizada. A gastrectomia total é aplicada em lesões na extremidade proximal (terço superior) do estômago; grandes lesões em terço médio ou doença infiltrativa (“linite plástica”). Já a gastrectomia subtotal pode ser aplicada em lesões no terço distal do estômago, especialmente as próximas do antro. As margens de ressecção devem ser de 4 a 5 cm entre o tumor e a junção esofagogástrica (margens de 8 cm podem ser necessárias em neoplasias difusas). A reconstrução em Y de Roux está associada com baixa incidência de esofagite de refluxo. Atualmente a Linfadenectomia D2 é a modalidade mais empregada em pacientes com câncer gástrico potencialmente curável. A ressecção de mínima de 16 linfonodos para adequado estadiamento pós-operatório é recomendada(pTNM).^{6;15;16;18} Há um aumento no emprego da via laparoscópica no câncer gástrico precoce, todavia ainda há de se provar que tal via pode obter os mesmos resultados que a cirurgia aberta com linfadenectomia a D2 em casos mais invasivos.¹⁵⁻¹⁸ Embora a abordagem aberta ainda seja amplamente realizada em todo o mundo, a ressecção gástrica laparoscópica, quando realizada em centros experientes, tem sido associada a uma recuperação mais rápida com menos dor e menos complicações, ao mesmo tempo em que permite status linfonodal comparável.¹⁸ A gastrectomia laparoscópica é uma técnica bem estabelecida para o tratamento câncer gástrico nos países orientais e, em 2009, foi responsável por aproximadamente um quarto de todas as cirurgias gástricas realizadas para câncer no Japão e na Coreia do Sul.¹⁸ Os critérios de irresssecabilidade do câncer gástrico incluem metástases à distância e invasão de uma estrutura vascular importante, como a aorta ou encarceramento ou oclusão da artéria hepática ou plexo celíaco e artéria esplênica proximal, linfonodos posteroinferiores ao pâncreas, região aortocava, mediastino,

vasos porta-hepáticos; presença de “linite plástica”.¹⁸ Mesmo pacientes com metástases se beneficiam da terapia cirúrgica com uma gastrectomia parcial paliativa, exceto em casos de doença hepática ou peritoneal muito volumosas. A ressecção do tumor primário melhora a resposta a QT paliativa, reduz a sintomatologia e o sangramento. Nos pacientes sem condições cirúrgicas, a terapia endoscópica pode controlar o sangramento e a radioterapia ajuda no controle da dor e do sangramento tumoral. Além disso, o reestabelecimento do trânsito gastrointestinal permite que o paciente se alimente melhor após a recuperação cirúrgica. Algumas séries não controladas demonstraram benefício em sobrevida após metastasectomias hepáticas ou pulmonares em pacientes selecionados ou ressecção de tumor de Krukenberg.^{16;18} Excepcionalmente, para alguns pacientes no câncer gástrico existe a possibilidade de IORT.¹⁵ A IORT facilita a entrega de uma única grande fração (10 a 35 Gy) de radiação ao tumor ou leito tumoral, excluindo ou protegendo o tecido normal circundante. Dois estudos randomizados examinaram a eficácia da IORT em combinação com cirurgia para pacientes com carcinoma gástrico.¹⁵ Um estudo randomizado do Japão demonstrou que pacientes com doença japonesa nos estágios II a IV que receberam IORT (28 a 35 Gy) em conjunto com ressecção apresentaram sobrevida melhor em relação aos pacientes submetidos à ressecção sem radiação.¹⁹

Figura 2 - Proposta de fluxograma para o tratamento cirúrgico do câncer gástrico



Fonte: Adaptado de Waddell, T, et al. (2013). Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 24(suppl 6), vi57–vi63. doi:10.1093/annonc/mdt344 10.1093/annonc/mdt344

A QT peroperatória é recomendada para indivíduos submetidos à ressecção curativa com tumor estágio $\geq$ IB com doença ressecável (T3, T4 ou N+), associada à QT. Pacientes com indicação clínica, porém sem condições para o tratamento combinado, podem receber

apenas QT adjuvante. O objetivo dessa terapia é aumentar a taxa de ressecabilidade, reduzir a taxa de recorrência local e a distância, aumento da chance de ressecção R0.^{6;15;16;17}

Mesmo em pacientes corretamente tratados com intenção curativa e submetidos à ressecção R0, até 30% apresentam recidivas da doença e embora não se objetive cura, a QT paliativa também evidenciou benefício aumentando a sobrevida e reduzindo os sintomas do paciente.^{6;15-18} Cada vez mais a medicina se torna personalizada para pacientes com neoplasmas. A terapia baseada em alvo molecular encontra sólo fértil no arsenal terapêutica do câncer gástrico. Cada subtipo molecular do câncer gástrico possui alterações moleculares específicas, algumas até sobrepostas. Em especial o subtipo de instabilidade cromossômica é relacionado a alterações nos oncogenes de receptores de tirosina kinase (HER2, EGFR, FGFR2 e MET). O trastuzumab é recomendado para pacientes selecionados em conjunto com a QT baseada em platina e fluoropirimidina para pacientes com quadro avançado de câncer gástrico HER-2 + (o ToGA trial demonstrou resultado estatisticamente significativo na taxa de resposta, sobrevida livre de doença e sobrevida global mediante terapia com trastuzumab. Os benefícios do trastuzumabe foram ainda mais notórios no subgrupo HER2-positivo tradicionalmente definido com imuno-histoquímica (IHC) 2+/FISH+ tumores, ou tumores IHC 3+.^{15,16}).^{6;15-17} Dados emergentes da fase inicial de estudos menores sugerem que o uso de imunoterapias como os inibidores de PD-1 pembrolizumab e nivolumab podem resultar em remissões para uma proporção de pacientes com doença gástrica avançada câncer.¹⁶

2.8 - Prognóstico

Existem diversos fatores prognósticos que afetam o desfecho do paciente como: Classificação TNM, status HER2, margem de ressecção cirúrgica, localização tumoral, tipo histológico, invasão vascular, idade, extensão da ressecção.^{18;20} Contudo, o prognóstico é de forma em geral ruim com uma sobrevida do adenocarcinoma gástrico em 5 anos < 25%, sendo de 24 a 57% para pacientes submetidos à ressecção potencialmente curativa. Contudo a sobrevida em 5 anos chega a 90% no câncer gástrico precoce.²⁰⁻²² Taxas de recidiva são elevadas após gastrectomia (40 a 80%) a maioria ocorrendo nos primeiros 3 anos sendo locorregional. Locais mais comuns de recidiva: anastomose, loja gástrica, linfonodos regionais, fígado, pulmões, ossos.²²

3 - MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 - DESENHO

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional transversal agregado com o objetivo de analisar a prevalência, taxa de mortalidade e óbitos decorrentes da neoplasia maligna de estômago no Brasil, por região nos últimos 10 anos e comparar as diferenças entre gêneros e a distribuição no território nacional. A análise foi feita a partir de dados secundários obtidos pelo sistema do DATASUS mediante utilização das palavras chaves “Neoplasia maligna de estômago” no banco de dados do Sistema Único de Saúde (SUS) /DATASUS, sendo coletado as variáveis epidemiológicas dos números de internações, óbitos e taxa de mortalidade de acordo com o critério cronológico das internações hospitalares autorizadas no período compreendido entre Março de 2012 a Março de 2022. Por se tratar de dados públicos, a pesquisa dispensa a autorização de Comitê de Ética e Pesquisa.

3.2 - METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa bibliográfica foi feita utilizando como base de dados o PubMed®, pesquisando artigos científicos em inglês entre 1998 e 2021, utilizando-se os termos “Gastric cancer” e “Stomach cancer”, além de os operadores booleanos “and” e “or”

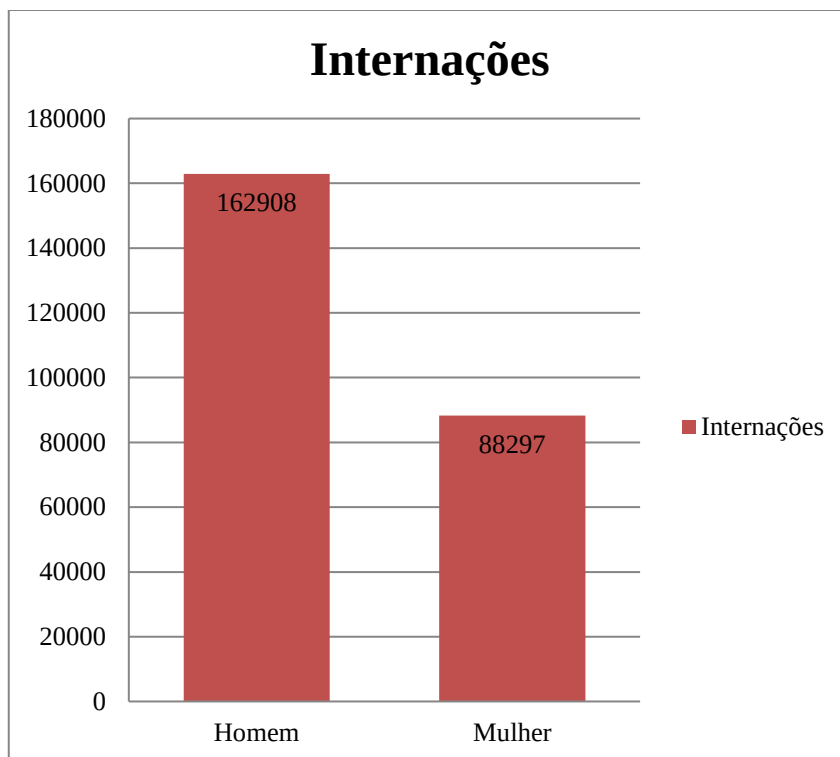
3.3 – METODOLOGIA DA ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram analisados de maneira absoluta e percentual, apresentados descritivamente em forma de gráficos, armazenados no Programa Microsoft Excel®, o que possibilita uma fácil compreensão dos resultados encontrados.

4 – RESULTADOS

Durante todo o período contemplado houve 251.835 internações devido a neoplasia maligna do estômago no Brasil. Destes, 162.908 (64,69%) foram pela população masculina e 88.927 (35,31%) pela população feminina (Gráfico 2).

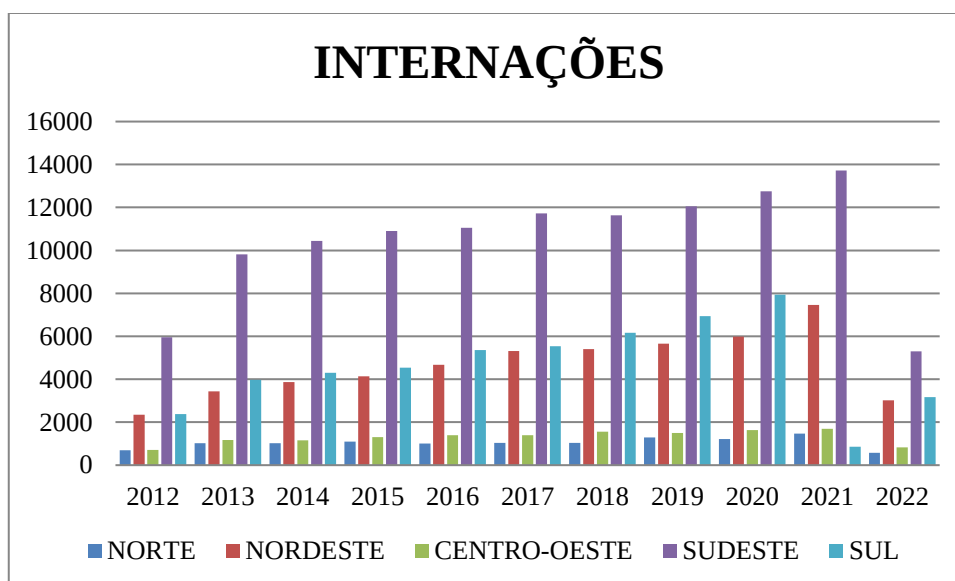
Gráfico 2 - Diferença de internações entre os gêneros entre 2012-2022



Fonte: Autoria própria

Ao longo dos anos percebeu-se um paulatino aumento dos casos. Em 2012 houve a menor PI com 12.092 internações, e em 2021, a maior com 32.957. Ao analisar o período de maio à dezembro de 2021, observou-se 13.531 internações. Admite-se, então, um aumento de 11,9% na PI nos últimos 9 anos. Observa-se também que o Sudeste foi a região com maior número de internações ao longo dos 10 anos, 115.333 (45,80%), e que a segunda colocação foi alternada entre a região Sul e Nordeste, que apresentaram números similares ao longo da década (Gráfico 3).

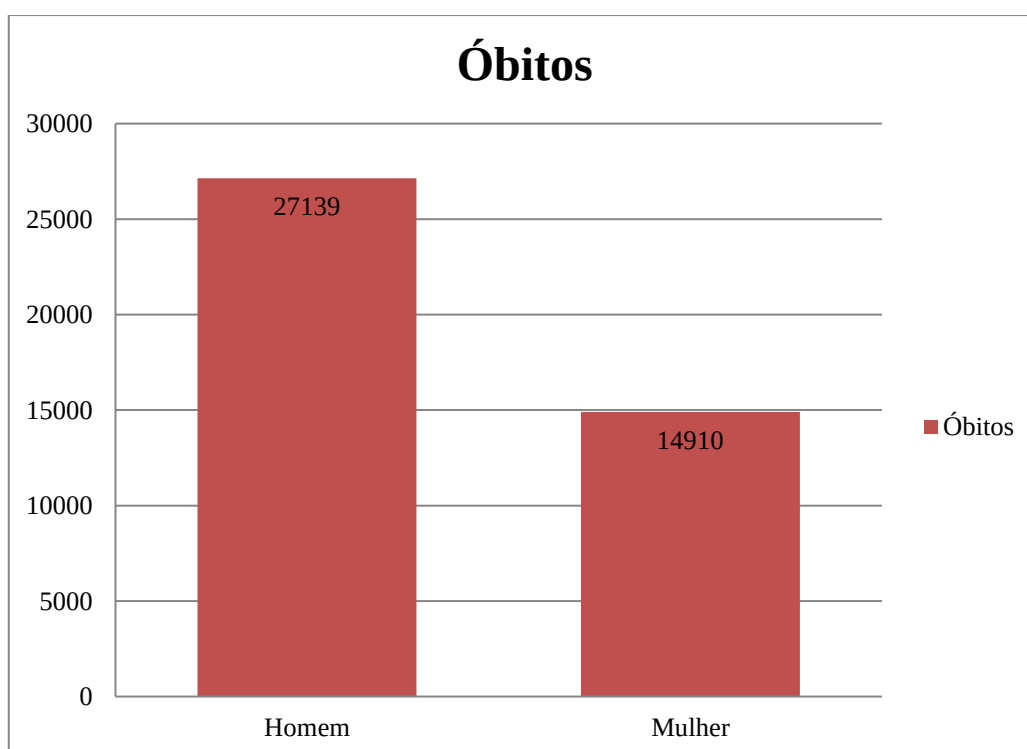
Gráfico 3 - Diferença de internações entre regiões do Brasil entre 2012-2022



Fonte: Autoria própria

Na época, registrou-se também entre ambos os sexos, e em todas regiões, um total de 42.049 óbitos e uma taxa de mortalidade de 16,7%. Dos óbitos, 27.139 (64,54%) foram na população masculina, e 14.910 (35,46%) na população feminina (Gráfico 4).

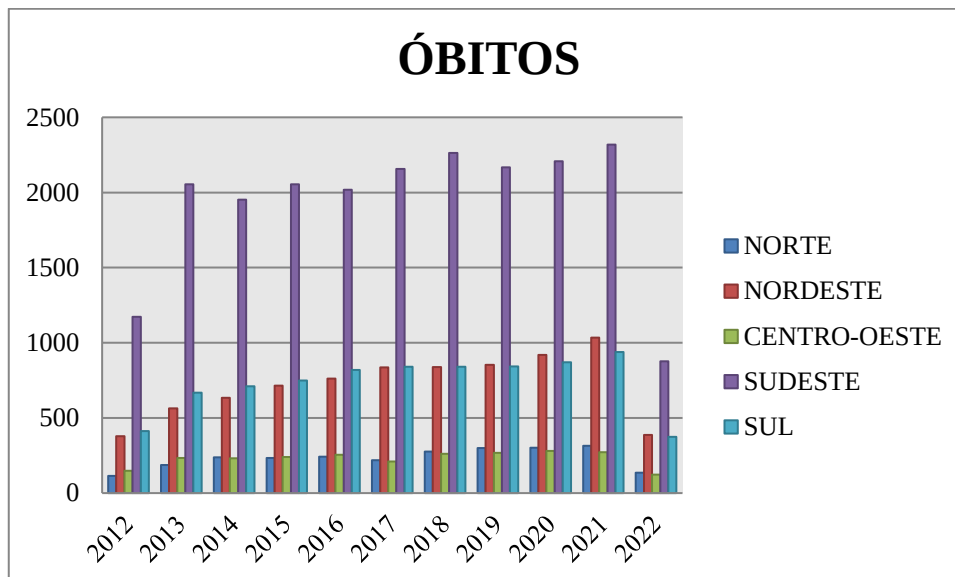
Gráfico 4 - Diferença de óbitos entre os gêneros entre 2012-2022



Fonte: Autoria própria.

O maior número de óbitos ocorreu em 2021, com 4.869 casos e o menor número em 2022, com 1.896 casos (Gráfico 5).

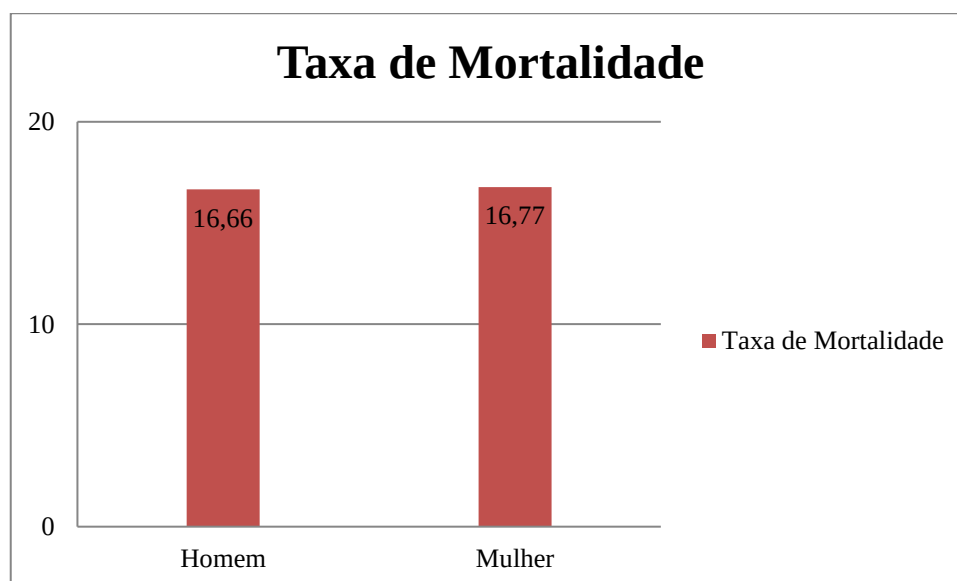
Gráfico 5 - Diferença de óbitos entre regiões do Brasil entre 2012-2022



Fonte: Autoria própria.

A diferença entre as regiões permaneceu muito similar com a da PI, o Sudeste permaneceu na primeira colocação, 21.243 (50,52%), e a segunda foi novamente alternada entre a região Sul e Nordeste. A maior taxa de mortalidade ocorreu em 2010 (18,4%) e diminuiu até chegar em seu menor valor em 2020 (14,73%). Durante todo o período, a TM entre os homens foi de 16,6%, enquanto as mulheres apresentaram 16,77% (Gráfico 6).

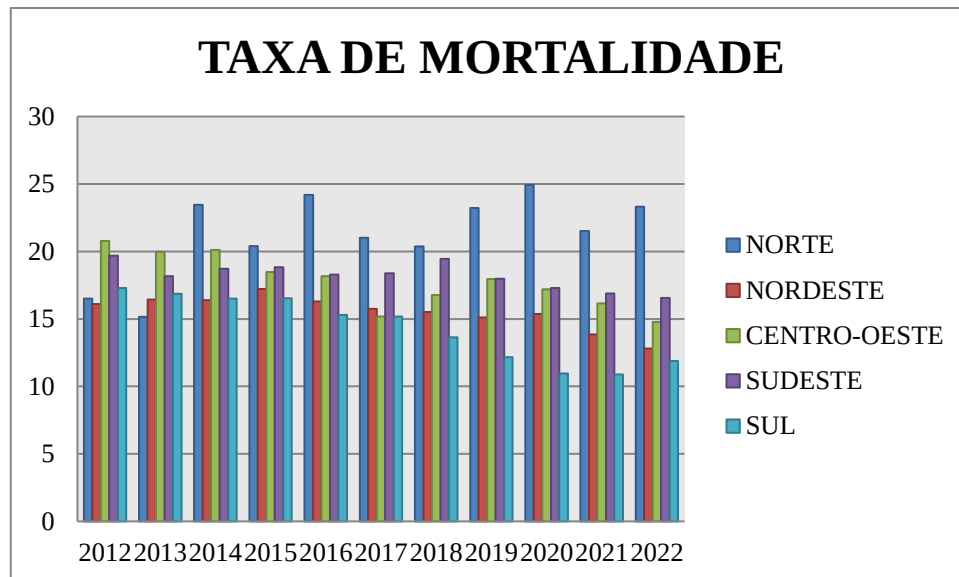
Gráfico 6 - Diferença de taxa de mortalidade entre os gêneros entre 2012-2022



Fonte: Autoria própria

Diferentemente dos demais dados analisados, a região Norte apresentou a maior TM com um valor médio de 21,4% e a região Sul com a menor, de 13,7% ao longo da década (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Diferença de taxa de mortalidade entre regiões do Brasil entre 2012-2022



Fonte: Autoria própria.

5 - DISCUSSÃO

A análise dos dados das internações por neoplasia maligna de estômago no Brasil durante o período estudado nos revela que a probabilidade da doença ser diagnosticada na população masculina é 83% maior do que na população feminina. Tal resultado entra em total acordo com a proporção estimada pela GLOBOCAN para países em desenvolvimento.³ Apesar da diminuição da prevalência de tal patologia à nível global, no Brasil, os dados referentes a internação hospitalar sugerem que a prevalência do câncer gástrico tenha aumentado ao longo do período estudado. Observamos um aumento no número de internações em todo território nacional. O número de óbitos aumentou, mas permaneceu com uma distribuição similar entre as regiões durante o período avaliado. Apesar do aumento do número total de óbitos, houve um decréscimo na taxa de mortalidade em todas as regiões, à exceção da região Norte, em que houve flutuação, e atualmente se encontra em decréscimo lento, possivelmente devido às piores condições socioeconômicas, além do perfil sociodemográfico encontrando predomínio de óbito em indivíduos pardos e com baixa escolaridade, assim como maior concentração na faixa dos 60 a 79 anos de idade.²³ Tal comportamento epidemiológico observado é congruente com os dados da literatura nacional, a qual atribui

maior taxa de mortalidade à região Norte do país, especialmente aos estados do Para e Amazonas, vide estudos epidemiológicos recentes como Neves I et al.²³ e Curado M et al.²⁴

Ao comparar a literatura internacional com os dados coletados na pesquisa, nota-se que o Brasil demonstrou um comportamento similar e previsto para países em desenvolvimento. Observou-se um declínio da taxa de mortalidade ao longo do período estudado, porém de maneira pouco acelerada, assim como previsto por Ferro, A. et al.²⁵. para países em desenvolvimento, possivelmente devido à maior exposição aos fatores risco, dada a maior prevalência de infecção pelo *Helicobacter pylori*, do tabagismo, assim como fatores dietéticos,¹¹ aumento da prevalência de obesidade e doença do refluxo gastroesofágico para o câncer de cólon.^{24,25,26}

O resultado desses dados pode ser atribuído a uma assistência à saúde progressivamente melhor no decorrer do tempo em todo o território brasileiro, de tal forma que mais diagnósticos seriam feitos com uma proporção maior de achados de câncer gástrico iniciais, apesar dos contratempos e impasses, que acarretam em declínio não tão evidente quanto em países desenvolvidos.²⁷ Sendo assim, a prevalência da doença e os óbitos atribuíveis a mesma tenderiam a aumentar, contudo, a taxa de mortalidade progressivamente decairia.

Ressalta-se que esse é um estudo observacional, transversal e agregado, não sendo capaz, portanto, de testar hipóteses ou determinar causalidade entre os fatos observados. Limita-se a gerar hipóteses.

6 – CONCLUSÃO

Observa-se um comportamento epidemiológico da doença em questão similar ao descrito para os países em desenvolvimento pela GLOBOCAN. Houve aumento na prevalência de internação e de óbitos por câncer gástrico em todas as regiões do Brasil no período analisado. Em contrapartida, a taxa de mortalidade da doença decaiu.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rawla P, & Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Przegląd gastroenterologiczny*, 14(1), 26–38. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001>
2. da Silva J (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ), 2018. In.
3. 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
4. Toneto M, Sehn A, Lisot B C, Lopes M. History of gastric cancer treatment: The pioneers, early misconceptions and the current guidelines. *Scientia Medica*. 22. 216-223.
5. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, & Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4012. doi:10.3390/ijms21114012
6. Smyth E C, Nilsson M, Grabsch H I, van Grieken N C, Lordick, F. Gastric cancer. *The Lancet*, 396(10251), 635–648. doi:10.1016/s0140-6736(20)31288-5 6. Mukaisho K, Nakayama T, Hagiwara T, et al. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, *Helicobacter pylori*, and bile acids. *Front Microbiol*. 2015;6:412.
7. Avgerinos K I, Spyrou N, Mantzoros C S, Dalamaga M. Obesity and Cancer Risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.001
8. Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection— when to eradicate, how to diagnose and treat. *Deutsches Aerzteblatt Online*. doi:10.3238/arztebl.2018.0429
9. Lenti M V, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh B H, Genta R M, Di Sabatino A. Autoimmune gastritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1). doi:10.1038/s41572-020-0187-8
10. Huh W J, Coffey R J, Washington M K. Ménétrier’s Disease: Its Mimickers and Pathogenesis. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 50(1), 10–16. doi:10.4132/jptm.2015.09.15
11. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19:36.
12. Barchi L C et al. II CONSENSO BRASILEIRO DE CÂNCER GÁSTRICO REALIZADO PELA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CÂNCER GÁSTRICO. ABCD, arq. bras. cir. dig., São Paulo , v. 33, n. 2, e1514, 2020 . Available from . access on 19 Apr. 2021. Epub Aug 24, 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-672020190001e1514>.
13. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2nd English Edition –. *Gastric Cancer* 1, 10–24 (1998). <https://doi.org/10.1007/PL00011681>
14. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol*. 2012 Jul 15;4(7):156- 69. doi: 10.4251/wjgo.v4.i7.156. PMID: 22844547; PMCID: PMC3406280.
15. Govindan R, Devita, Vincent T. DeVita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer: Principles & Practice of Oncology Review. Lippincott Williams & Wilkins, 2019

16. Smyth E C, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 27(suppl_5), v38–v49. doi:10.1093/annonc/mdw350
17. 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. *Annals of Oncology*, 24(suppl 6), vi57–vi63. doi:10.1093/annonc/mdt344
18. Solsky I, In H. Surgical Treatment for Gastric Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 31(3), 581–605. doi:10.1016/j.giec.2021.04.001
19. Abe M, Takahashi M, Ono K, et al. Japan gastric trials in intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(6):1431–1433
20. Liao Y, Yang Z, Peng J, Xiang J, Wang J. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28(5), 777–782. doi:10.1111/jgh.12152
21. Roberto M, Botticelli A, Strigari L, et al. Prognosis of elderly gastric cancer patients after surgery: a nomogram to predict survival. *Med Oncol* 2018;35(7):111.
22. Zheng ZF, Lu J, Wang W, et al. Development and external validation of a simplified nomogram predicting individual survival after R0 resection for gastric cancer: an international, multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2018;25:2383–2390.
23. Neves I, et al. Epidemiological analysis of deaths from stomach cancer in Northern Brazil. *Research, Society and Development*, v. 10, n.9, e39410917503, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17503>
24. Curado M, Oliveira M, et al. Disparities in Epidemiological Profile of Gastric Adenocarcinoma in Selected Cities of Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(8): 2253–2258. doi: [10.31557/APJCP.2019.20.8.2253](https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.8.2253)
25. Ferro A, Peleteiro B, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality, with predictions to 2015, and incidence by subtype. *European Journal of Cancer* (2014) 50, 1330-1344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.029>
26. Biccás B, Lemme E, et al. Maior prevalência de obesidade na doença do refluxo gastroesofágico erosiva. *Arq. Gastroenterol.* 46 (1) • Mar 2009 • <https://doi.org/10.1590/S0004-28032009000100008>
27. Carvalho G. A saúde pública no Brasil. *Saúde Pública • Estud. av.* 27 (78) • 2013 • <https://doi.org/10.1590/S0103-40142013000200002>