

MARCUS FERNANDO KODAMA PERTILLE RAMOS

Fatores associados ao risco de desenvolvimento de
adenocarcinoma gástrico: estudo caso-controle

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Programa de Medicina Preventiva
Orientador: Prof. José Eluf Neto

São Paulo

2017

MARCUS FERNANDO KODAMA PERTILLE RAMOS

Fatores associados ao risco de desenvolvimento de
adenocarcinoma gástrico: estudo caso-controle

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Programa de Medicina Preventiva
Orientador: Prof. José Eluf Neto

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ramos, Marcus Fernando Kodama Pertille

Fatores associados ao risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico :
estudo caso-controlado / Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos. -- São Paulo,
2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Medicina Preventiva.

Orientador: José Eluf Neto.

Descritores: 1.Neoplasias gástricas 2.Fatores de risco 3.Estudos de casos e
controles 4.Hábito de fumar 5.Transtornos relacionados ao uso de álcool
6.Escolaridade

USP/FM/DBD-063/17

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e meus irmãos, por sempre me apoiarem e possibilitarem minha dedicação integral aos estudos ao longo da minha vida.

A minha esposa Ana Carolina e meus filhos Murilo e Marcela, por terem compreendido minha ausência em muitas atividades e “aventuras” familiares.

Ao Professor José Eluf Neto, pelos ensinamentos e grande paciência na correção dos rascunhos da dissertação.

Aos demais docentes do Departamento de Medicina Preventiva que tive oportunidade de conhecer durante a realização das disciplinas.

À Juliana Yukari Viscondi, pela imensa ajuda com a análise estatística.

Ao Professor Bruno Zilberstein, pela oportunidade e estímulo para seguir na área de estudo do câncer gástrico.

Ao Professor Ulysses Ribeiro Júnior, pela visão da importância de realizar minha pós-graduação no Departamento de Medicina Preventiva.

Aos Professores Ivan Ceconello e Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque, pelas oportunidades oferecidas desde a residência, preceptoria e contratação no ICESP.

Ao colega Professor Osmar Kenji Yagi e aos colegas Donato Roberto Mucerino e André Roncon Dias, pelas valiosas sugestões.

Aos colegas do Serviço de Cirurgia do Estômago do Hospital das Clínicas e do Serviço de Cirurgia Oncológica do Aparelho Digestivo do ICESP, pelo grande estímulo e companheirismo diário.

À Marina Alessandra Pereira e à Marta Regina Rodrigues, pelo grande auxílio com o material de apoio.

E ao Marcos Retzer (*in memoriam*), nosso grande desenhista no Departamento de Gastroenterologista. Ao longo dos anos tive a oportunidade de utilizar muitos de seus desenhos e novamente eles estão presentes nesta dissertação. Muito obrigado.

“It’s not wrong, it’s not right, it’s just different”

Lema dos alunos de intercâmbio do *American Field Service*, Japão, 1996.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta Dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Câncer gástrico	2
1.2 Tendência temporal de incidência do câncer gástrico	2
1.3 Tipos histológicos do câncer gástrico	4
1.4 Localização do tumor no estômago	6
1.5 Fatores de risco para o câncer gástrico	9
1.5.1 Fatores gerais	9
1.5.2 Tabagismo	10
1.5.3 Consumo de álcool	13
1.5.4 Nível de escolaridade	16
2 OBJETIVOS	18
3 MÉTODOS	19
3.1 Definição de caso	19
3.2 Definição de controle	20
3.3 Critérios de exclusão	21
3.4 Entrevista e questionário	21
3.5 Definição das variáveis	21
3.6 Análise estatística	23
3.7 Considerações éticas	23
4 RESULTADOS	24
5 DISCUSSÃO.....	35
5.1 Tabagismo.....	35
5.2 Consumo de álcool.....	40
5.3 Interação de tabagismo e consumo de álcool.....	46

5.4	Localização do tumor.....	47
5.5	Tipo histológico.....	51
5.6	Nível de escolaridade.....	53
5.7	Considerações metodológicas.....	56
5.8	Considerações finais.....	59
6	CONCLUSÃO.....	61
7	ANEXOS.....	62
8	REFERÊNCIAS	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH	Enzima álcool desidrogenase
ALDH2	Enzima aldeído desidrogenase2
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP
CID10	Classificação Internacional de Doenças 10ª Revisão
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ET AL	E outros
EGFR	<i>Epidermal growth factor</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HER2	<i>Human epidermal growth factor 2 receptor</i>
<i>H.pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
IC95%	Intervalo de 95% de confiança
JGCA	<i>Japanese Gastric Cancer Association</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
pH	Potencial hidrogeniônico
RR	Risco relativo
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VEGFR-2	<i>Vascular endothelial growth factor 2 receptor</i>
VIGITEL	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição dos controles segundo categorias diagnósticas da CID-10.....	25
Tabela 2 -	Distribuição de casos e controles segundo sexo e faixa etária.....	26
Tabela 3 -	<i>Odds ratios</i> de câncer de estômago segundo nível de escolaridade...	27
Tabela 4 -	<i>Odds ratios</i> de câncer de estômago segundo tabagismo.....	28
Tabela 5 -	<i>Odds ratios</i> de câncer de estômago segundo consumo de álcool.....	29
Tabela 6 -	<i>Odds ratios</i> de câncer de estômago distal segundo tabagismo e consumo de álcool.....	30
Tabela 7 -	<i>Odds ratios</i> de câncer de estômago proximal segundo tabagismo e consumo de álcool.....	31
Tabela 8 -	<i>Odds ratios</i> de câncer de estômago difuso segundo tabagismo e consumo de álcool.....	32
Tabela 9 -	<i>Odds ratios</i> de câncer de estômago intestinal segundo tabagismo e consumo de álcool.....	33
Tabela 10 -	Interação entre tabagismo e consumo de álcool.....	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal de <i>Lauren</i>	5
Figura 2 - Adenocarcinoma gástrico tipo difuso de <i>Lauren</i>	6
Figura 3 - Tumor gástrico distal.....	7
Figura 4 - Tumor gástrico proximal.....	8

RESUMO

Ramos MFKP. Fatores associados ao risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico: estudo caso-controle [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: O câncer vem apresentando um impacto cada vez maior nas populações em todo o mundo. Apesar de recente queda global na sua incidência, o câncer gástrico ainda é o quinto tipo mais comum. Sua patogênese é multifatorial, envolvendo a interação de fatores genéticos, ambientais e infecciosos. **OBJETIVO:** Avaliar a associação de tabagismo, consumo de álcool e nível de escolaridade com o desenvolvimento de câncer gástrico. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo caso-controle de base hospitalar em que foram incluídos pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de estômago confirmado por exame histopatológico sem tratamento prévio para a neoplasia. Posteriormente, os casos foram divididos em subtipos de acordo com a histologia (intestinal e difuso) e localização da lesão (proximal, distal e outras). Os indivíduos do grupo controle foram selecionados entre pacientes admitidos no mesmo hospital, sem história ou suspeita de câncer de estômago, emparelhados por frequência aos casos segundo sexo e idade. Tabagismo foi classificado em maços-ano e consumo de álcool em gramas-ano. **RESULTADOS:** Foram analisados 240 casos e 499 controles recrutados no período de junho de 2001 a dezembro de 2007. Não frequentaram a escola ou apresentavam ensino fundamental incompleto 94 indivíduos (39,2%) no grupo dos casos e 187 (37,5%) no grupo de controles. Ensino universitário foi atingido por 12 indivíduos (5%) no grupo de casos e por 45 indivíduos (9%) do grupo de controles. Não houve associação de nível de escolaridade com risco de desenvolvimento de câncer de estômago. Tabagismo esteve associado ao risco de câncer gástrico com *odds ratio* (OR) de 2,25 (IC95%: 1,53–3,31) para ex-tabagistas e de 2,67 (IC95%: 1,72–4,13) para tabagistas atuais. Com relação à localização e tipo histológico, tabagismo foi associado com todos os subtipos de tumores gástricos analisados, com destaque para os tumores proximais que apresentaram OR de 5,38 (IC95%: 2,15–13,45) para consumo superior a 38 maços-ano. Consumo de álcool também esteve associado a risco de desenvolvimento de câncer gástrico em todos os subtipos analisados. Entretanto, esta associação apresentou características distintas do tabagismo. Ex-consumidores de álcool apresentaram risco mais elevado (OR=3,81; IC95%: 2,45–5,91) que consumidores atuais (OR=2,06; IC95%: 1,31–3,26). A análise da interação mostrou que o efeito conjunto de tabagismo e consumo de álcool encontrado foi maior que o esperado, evidenciando interação positiva [$\gamma=1,51$ (IC 95%: 1,05 – 1,96)]. **CONCLUSÕES:** Tabagismo e consumo de álcool apresentaram associação com o risco de desenvolvimento de câncer gástrico, com destaque para tabagistas atuais e maior consumo de maços-ano. O consumo associado do tabaco e do álcool aumenta esse risco.

Descritores: neoplasias gástricas; fatores de risco; estudos de casos e controles; hábito de fumar; transtornos relacionados ao uso de álcool; escolaridade.

ABSTRACT

Ramos MFKP. Risk factors associated with the development of gastric adenocarcinoma: case-control study [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

BACKGROUND: Cancer has an increasing impact on populations around the world. Despite a recent overall decline in incidence, gastric cancer stills the fifth most common type. Its pathogenesis is multifactorial involving the interaction of genetic, environmental and infectious factors. **OBJECTIVES:** To evaluate the association of smoking, alcohol consumption and education level with the development of gastric cancer. **METHODS:** This is a hospital-based case-control study that included patients with gastric adenocarcinoma confirmed by histopathological examination without prior treatment. Subsequently, patients were divided into subtypes according to histology (intestinal and diffuse) and location of the lesion (proximal, distal and others). Control subjects were selected among patients admitted to the same hospital with no history of gastric cancer, and were frequency-matched to cases for age and sex. Smoking was classified in pack-years and alcohol consumption in grams per year. **RESULTS:** We analyzed 240 cases and 499 controls recruited from June 2001 to December 2007. Not attended school or had incomplete elementary school 94 subjects (39.2%) in the group of cases and 187 (37.5%) in the control group. University education was achieved by 12 subjects (5%) in the case group and 45 subjects (9%) in the control group. There was no association of education level with increased risk of stomach cancer. Smoking was associated with increased risk of gastric cancer with an odds ratio (OR) of 2.25 (95%CI: 1.53–3.31) for former smokers and 2.67 (95%CI: 1.72–4.13) for current smokers. With respect to location and histological type, smoking was associated with all subtypes of gastric tumors analyzed with emphasis on the proximal tumors that had OR of 5.38 (95%CI: 2.15–13.45) for consumption over 38 packs-years. Alcohol consumption was also associated with increases risk of gastric cancer development in all analyzed subtypes. However, this association showed distinct characteristics of smoking. Former drinkers had higher risk (OR=3.81; 95%CI: 2.45–5.91) than current users (OR=2.06; 95%CI: 1.31–3.26). The analysis of the interaction showed that the combined effect of smoking and alcohol consumption was higher than expected, thus showing up a positive interaction [γ = 1.51 (95%CI: 1.05–1.96)]. **CONCLUSIONS:** Smoking and alcohol consumption were associated with the risk of gastric cancer development, especially for current smokers and higher consumption of pack-years. Association of tobacco and alcohol consumption increases this risk.

Descriptors: stomach neoplasms; risk factors; case-control study; smoking; alcohol-related disorders; educational status.

1 INTRODUÇÃO

Em todo o mundo observa-se aumento significativo da importância do câncer. Segundo relatório recente da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, 2012a) o impacto global do câncer mais que dobrou em 30 anos. No ano de 2012, estimou-se a ocorrência de cerca de 14,1 milhões de casos de câncer, ocasionando mais de 8,2 milhões de mortes no mundo. Nos países desenvolvidos predominam os cânceres de pulmão, mama, próstata e colorretal. Em países com baixos e médios recursos econômicos, os cânceres predominantes são os de estômago, fígado, cavidade oral e colo do útero. Estima-se que, em 2030, haja 21,4 milhões de casos de câncer em todo o mundo, 13,2 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas estarão vivas com câncer. O maior impacto desse aumento ocorrerá em países de baixa e média renda.

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima para o biênio 2016-2017, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, incluindo os de pele não melanoma (Brasil, 2016). Excluindo-se os casos de câncer de pele não melanoma, estima-se um total de aproximadamente 420 mil casos novos de câncer. O câncer de próstata (61 mil) em homens e mama (58 mil) em mulheres são os mais frequentes. À parte os casos de câncer de pele não melanoma, os tipos mais frequentes em homens são de próstata (28,6%), pulmão (8,1%), colorretal (7,8%), estômago (6%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (28,1%), colorretal (8,6%), colo de útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) figuram entre os principais tipos.

Com relação ao impacto na mortalidade da população brasileira, as neoplasias malignas constituem a segunda causa de morte, ocasionando em 2010 quase 17% dos óbitos de causa conhecida do país (Brasil, 2010). Em 2010, foram registrados no Brasil 92.587 óbitos por câncer em homens e 79.457 óbitos em mulheres. A taxa de mortalidade por câncer, ajustada por idade da população brasileira em 2000, foi de 61,2 por 100 mil no sexo feminino e de 86,5 por 100 mil no sexo masculino (INCA, 2013).

1.1 Câncer gástrico

Estima-se que cerca de um milhão (952.000) de casos novos de câncer gástrico ocorreram no mundo em 2012 (IARC, 2012a). Excluindo o câncer de pele não melanoma, o câncer de estômago é atualmente o quinto tipo de câncer de ocorrência mais comum no mundo, após o câncer de pulmão, mama, colorretal e próstata.

Existe uma variação importante na incidência de câncer gástrico em diferentes países do mundo. A taxa de incidência padronizada por idade por 100 mil habitantes pode variar de quatro casos, como ocorre nos países da África e da América do Norte, até números superiores a 30 casos nos países da Ásia Oriental. Cerca de 60% de todos os casos de câncer gástrico ocorrem na Ásia Oriental com destaque para China, Japão e Coreia do Sul. Mais de 70% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento e a taxa de incidência é cerca de duas vezes mais alta no sexo masculino do que no feminino. Com relação à mortalidade relacionada ao câncer, o câncer gástrico é o terceiro mais frequente em ambos os sexos no mundo.

O INCA estima para o Brasil 12.920 casos novos de câncer do estômago em homens e 7.600 em mulheres no biênio 2016-2017 (Brasil, 2016). Esses valores correspondem a um risco estimado de 13,04 casos novos para cada 100 mil homens e 7,37 para cada 100 mil mulheres. Excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer do estômago (taxas brutas) em homens é o segundo mais frequente nas regiões Norte (11,62/100 mil) e Nordeste (10,67/100 mil), e o quarto nas regiões Sul (17,13/100 mil) e Centro-Oeste (11,50/100 mil). Já na região Sudeste (13,79/100 mil), ocupa a quinta posição. Para mulheres, é o quarto mais frequente na região Norte (5,82/100 mil). Nas regiões Sul (8,71/100 mil) e Nordeste (6,73/100mil), ocupa a quinta posição. Nas regiões Centro-Oeste (6,35/100 mil) e Sudeste (7,82/100 mil), ocupa a sexta.

1.2 Tendência temporal de incidência do câncer gástrico

Nas décadas mais recentes, a incidência e a mortalidade do câncer gástrico estão decaindo em todo o mundo. Até a década de 1990, o câncer gástrico era a causa mais comum de morte relacionada a câncer em todo o mundo, apesar de o declínio das taxas de mortalidade ter se iniciado anteriormente. Nos países da União Europeia, a mortalidade diminuiu 30% no período de 2000-2004 em relação a 1990-1994 em ambos

os sexos, diminuindo de 14,1 casos para 9,9 por 100 mil habitantes em homens e de 6,4 para 4,5 em mulheres (La Vecchia et al., 2010; Steevens et al., 2010). No Japão, a mortalidade atingiu um pico de 100 casos por 100 mil habitantes em 1985 e apresentou uma redução de cerca de 60% no ano de 2000 (Tsugane et al., 2005). Nos Estados Unidos, no período de 1976 a 2006, a incidência de casos de adenocarcinomas gástricos de localização distal diminuiu em todas as raças e grupos etários, exceto no grupo de brancos entre 25 e 39 anos (Anderson et al., 2010). Comparada a incidência mundial nos anos de 2002 e 2008, observa-se redução na incidência de 25% nos homens, diminuindo de 62 para 46 casos por 100 mil habitantes, ajustada por idade. Nas mulheres, a redução foi de 30%, de 26,1 para 18,2 casos por 100 mil habitantes, ajustada por idade. Países em desenvolvimento têm apresentado declínio na incidência de câncer gástrico mais retardado e menos pronunciado que os países desenvolvidos (IARC, 2012a).

No Brasil, Fonseca et al. (2010) encontraram, no período entre 1980 e 2004 redução na mortalidade por 100 mil habitantes, ajustada por idade, para o conjunto de cânceres no sexo feminino de 105 para 94 (redução de 10,5%), enquanto, no sexo masculino, a redução foi de 147,4 para 140,6 (redução de 4,6%). Uma parcela significativa dessa redução deve-se à redução da mortalidade por câncer gástrico.

No Estado de São Paulo, no período de 2000 a 2010, a análise da taxa padronizada de mortalidade dos principais tipos de câncer evidenciou que o câncer gástrico é a neoplasia que apresenta maior redução (Mendes et al., 2012).

Parte da explicação para esse declínio deve-se a fatores relacionados à melhor conservação dos alimentos, utilizando-se refrigeradores no lugar de sal, gorduras e defumação, em associação a modificações nos hábitos alimentares da população. A hipótese de que uma alimentação saudável, com aumento na ingestão de frutas, legumes e verduras frescas possa ser um fator protetor se deve ao fato de as frutas e legumes frescos possuírem vitaminas com propriedades antioxidantes, como as vitaminas E, C e o betacaroteno. Outros fatores determinantes para essa redução de incidência seriam a redução na prevalência de infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e a redução do tabagismo (Weisburger, 1991; Kaneko et al., 2001; Tsugane et al., 2005; Fukase et al., 2008; Steevens et al., 2010).

1.3 Tipos histológicos do câncer gástrico

O adenocarcinoma é o tipo histológico mais comumente encontrado em tumores gástricos. Ele representa cerca de 95% das neoplasias gástricas. As outras neoplasias possíveis no estômago incluem tumores do estroma gastrointestinal, leiomiomas, linfomas e tumores neuroendócrinos. Os adenocarcinomas podem ser divididos de acordo com a classificação histológica mais comumente utilizada em dois tipos: intestinal e difuso (Lauren, 1965). Estes dois tipos histológicos de adenocarcinoma apresentam diferenças em relação a aspectos epidemiológicos, etiológicos, patogênese e comportamento biológico.

O tipo intestinal ocorre comumente em pacientes mais idosos, com predileção pelo sexo masculino, associado à presença de gastrite crônica atrófica e metaplasia intestinal decorrentes da inflamação gástrica crônica associada com à infecção pelo *H. pylori*. Predomina em áreas geográficas com alta incidência de câncer gástrico como a Ásia Oriental, Europa Oriental, América Central e do Sul, e está relacionado com a recente redução da incidência do câncer gástrico. Essas características sugerem que o desenvolvimento de tumores do tipo intestinal está mais relacionado a fatores ambientais e comportamentais do indivíduo. Morfologicamente, as células tumorais tendem a se agrupar em formações glandulares ou tubulares similares a outros tipos de adenocarcinoma do trato gastrointestinal (Figura 1). Apresentam predileção por disseminação linfática e hematogênica, com menor grau de infiltração na parede gástrica.

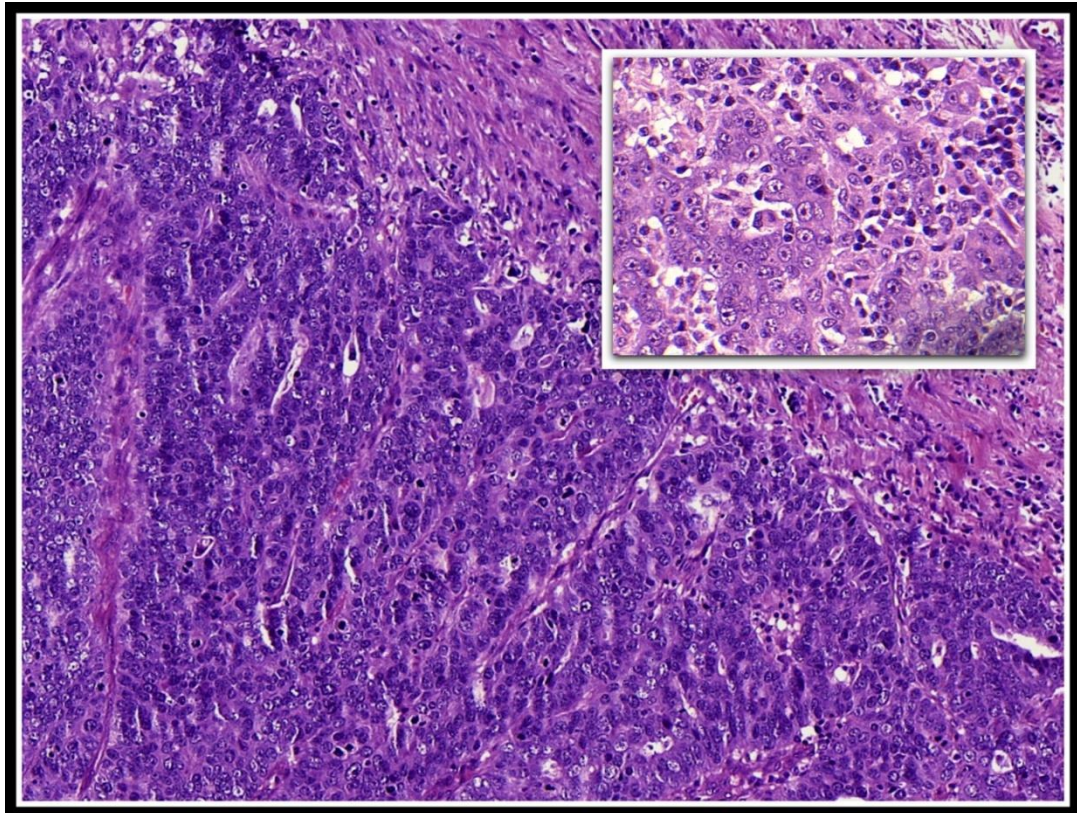


Figura 1 - Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal de *Lauren*. Observam-se células neoplásicas formando estruturas tubulares ou glandulares. Adenocarcinoma Tubular (OMS), moderadamente diferenciado (coloração hematoxilina-eosina, aumento de 200x).

O tipo difuso costuma ocorrer em pacientes mais jovens, com maior igualdade entre os sexos, e tem comportamento mais agressivo quando comparado ao tipo intestinal (Lauren et al., 1993; Kaneko et al., 2001; Wu et al., 2009; Aragonés et al., 2010). Origina-se do epitélio gástrico normal, sem aparente lesão pré-neoplásica, e está relacionado em 50% dos casos com mutação somática do gene CDH1.

O CDH1 é um gene supressor tumoral que codifica a E-caderina, uma proteína de adesão celular que mantém a polaridade celular. Sob o ponto de vista histológico, tumores difusos apresentam perda da coesão celular com formação de células em anel de sinete (Figura 2). As células tumorais crescem e invadem as estruturas adjacentes sem a formação de estruturas glandulares ou tubulares. A maioria dos pacientes não apresenta infecção pelo *H. pylori*. A distribuição de sua incidência é semelhante em todo o mundo sem apresentar tendência de queda temporal, como vem ocorrendo com o tipo intestinal. O padrão de disseminação é hematogênico e peritoneal, com maior grau de infiltração na parede gástrica.

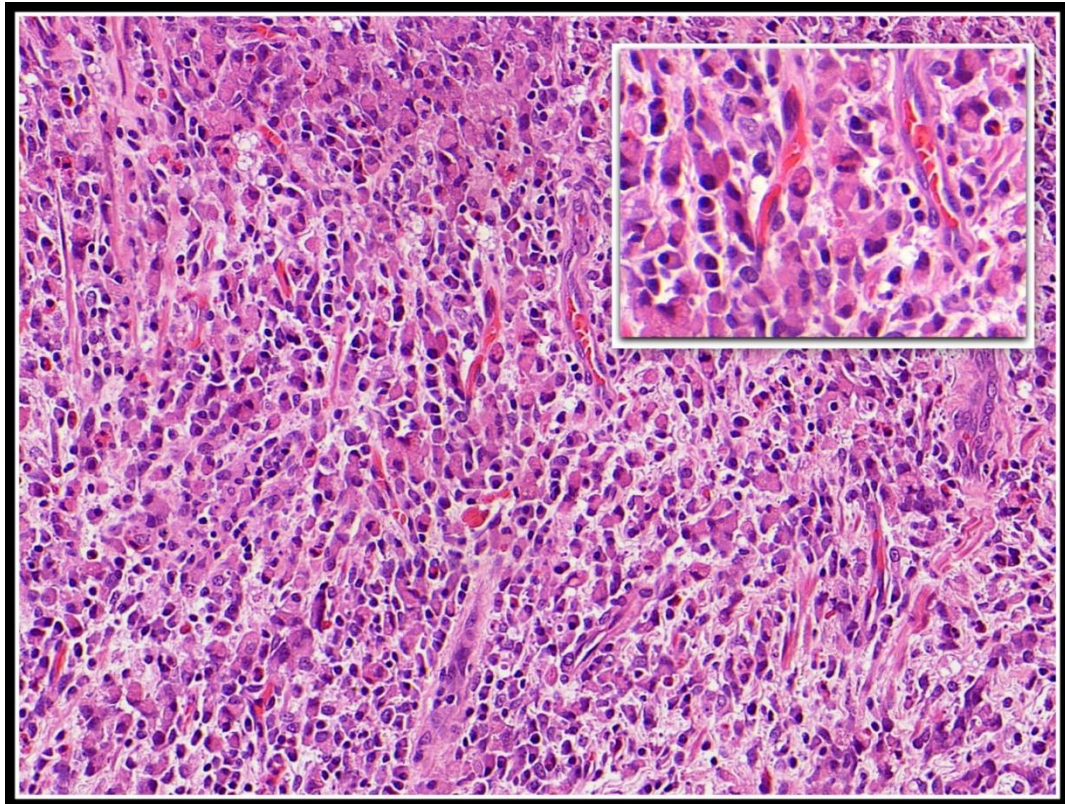


Figura 2 - Adenocarcinoma gástrico tipo difuso de Lauren. Notam-se várias células neoplásicas difusamente distribuídas, caracterizadas por alteração da relação núcleo-citoplasma, com presença de células em anel de sinete. Carcinoma de células pouco coesas (OMS), pouco diferenciado (coloração hematoxilina-eosina, aumento de 200x).

Recentemente, uma nova forma de classificação dos adenocarcinomas gástricos foi proposta com base no perfil molecular dos tumores. Essa classificação molecular, realizada pelo *Cancer Genoma Atlas Research Network* (2014), divide os adenocarcinomas gástricos em quatro subtipos: relacionado à infecção pelo vírus *Epstein-Barr*, instabilidade de microssatélites, anormalidades cromossômicas e tumores com genoma estável. A classificação molecular abre grande perspectiva de novas pesquisas para melhor entendimento da patogênese das lesões, assim como propiciar orientação terapêutica mais individualizada.

1.4 Localização do tumor no estômago

Anatomicamente, o estômago costuma ser dividido em cinco regiões: cárdia, fundo, corpo, antro e piloro. Quanto à localização do tumor no estômago, costuma-se

dividir os tumores em lesões proximais e distais. As lesões proximais envolvem a cárdia e o fundo gástrico, podendo se estender até o esôfago distal e corpo proximal, nos casos de lesões volumosas. As lesões distais acometem o antro e piloro.

De acordo com sua localização, os tumores podem apresentar características, comportamentos e evoluções distintas (Sasazuki et al., 2002; Wu et al., 2009; Aragonés et al., 2010). Algumas lesões localizam-se somente no corpo gástrico. Porém, estas não são frequentes e, muitas vezes, torna-se difícil caracterizá-las como proximal ou distal. Outra dificuldade na caracterização da localização da lesão são os tumores infiltrativos difusos do tipo limite plástica. Essas lesões, também conhecidas pela classificação de *Borrmann* como tipo IV, afetam todas as paredes do estômago, causando espessamento difuso do órgão, o que impossibilita identificar o local do início da lesão.

Tumores gástricos distais apresentam o epicentro da lesão localizado na região do antro e piloro, podendo o limite proximal da lesão acometer o corpo distal (Figura 3). São frequentemente do tipo intestinal e associados à infecção crônica pelo *H. pylori*. Apresentam maior expressão molecular de receptores para o *Vascular endothelial growth factor 2 receptor (VEGFR-2)*.

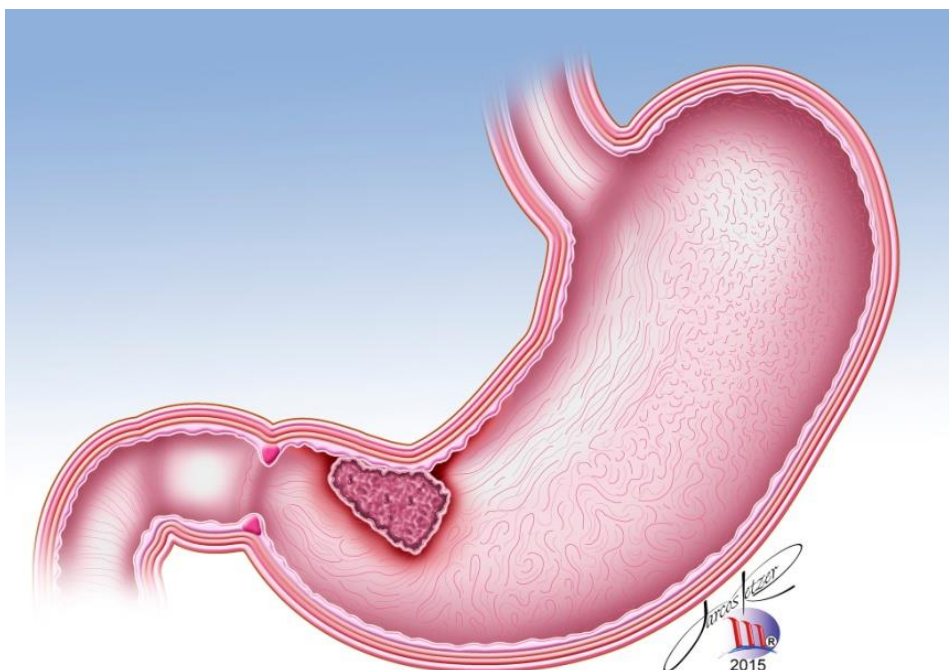


Figura 3 - Tumor gástrico distal. Lesão de 3 cm localizada na pequena curvatura do antro.

Tumores proximais envolvem a região da cárdia no estômago, podendo ter extensão para o esôfago distal, fundo e corpo gástrico proximal (Figura 4). Sua incidência tem aumentado nos países ocidentais, apresentando predileção pelo sexo masculino na proporção de cinco para um e ocorrendo com frequência duas vezes maior em brancos. Essa predileção ocorre de maneira similar aos adenocarcinomas de esôfago distal, sugerindo patogênese semelhante. Ao contrário dos tumores distais, nos quais a inflamação crônica da mucosa decorre da infecção pelo *H. pylori*, a inflamação nos tumores proximais é secundária ao refluxo gástrico ácido excessivo em pacientes com obesidade e doença do refluxo (Crew et al., 2006). Apresentam maior expressão molecular dos receptores para o *Human epidermal growth factor 2* (HER2), *Epidermal growth factor* (EGFR) e amplificação do MET.

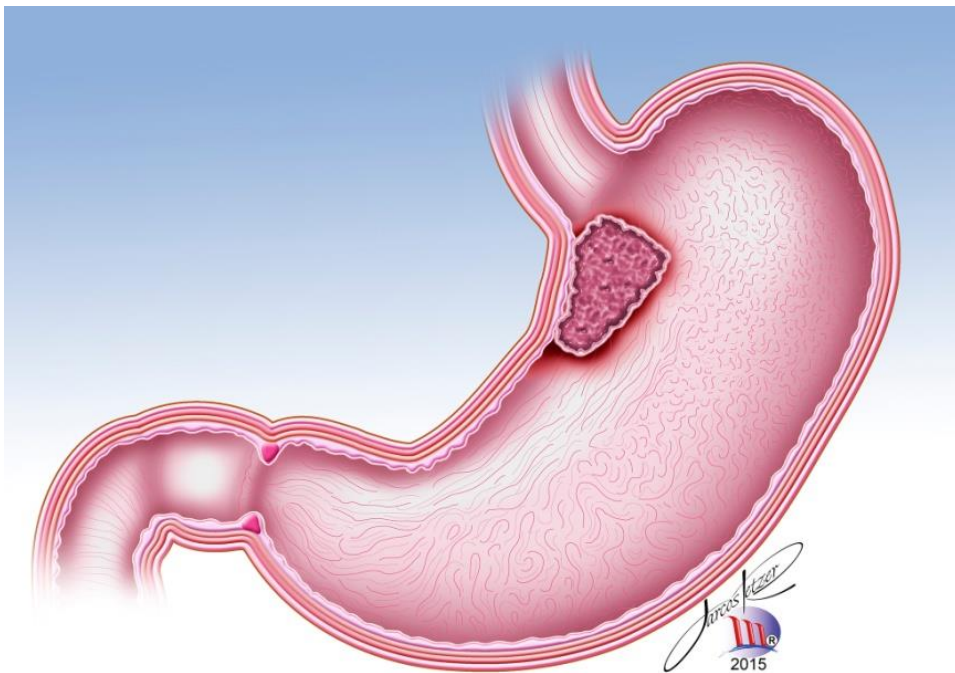


Figura 4 - Tumor gástrico proximal. Lesão localizada próxima à cárdia.

1.5 Fatores de risco para o câncer gástrico

1.5.1 Fatores gerais

Diversos fatores genéticos, epigenéticos e ambientais interagem na carcinogênese gástrica. A grande maioria dos cânceres de estômago surge de maneira esporádica, sem evidência de componentes hereditários. Menos de 15% dos casos apresentam agrupamento em famílias, porém sem associação com mutações germinativas, e menos de 3% dos casos fazem parte de síndromes de câncer hereditário (Mclean et al., 2014). As síndromes hereditárias mais comuns são a do Câncer gástrico hereditário difuso, associada à mutação germinativa do gene *CDH1*; *Li-Fraumeni*; *Peutz-Jeghers*; Câncer colorretal hereditário não polipóide, e Polipose adenomatosa familiar. A maioria das alterações genéticas associadas ao câncer gástrico é adquirida. A patogênese molecular é multifatorial e heterogênea, e representa um amplo espectro de inúmeras influências genéticas importantes, as quais incluem: instabilidade cromossômica, instabilidade de microssatélites, mudanças no perfil do microRNA, mutações genéticas somáticas ou de polimorfismos de nucleotídeos únicos (*single nucleotide polymorphisms – SNP*).

Os fatores de risco ambientais e comportamentais mais comumente relacionados ao desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico incluem a infecção pelo *H. pylori*, baixa ingestão de frutas e vegetais, alto consumo de sal e tabagismo (Nomura et al., 1990; Weisburger, 1991; Kelley et al., 2003; Tsugane et al., 2004).

Diversos estudos prospectivos relataram forte associação entre infecção crônica pelo *H. pylori* e risco de desenvolvimento de câncer gástrico. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou o *H. pylori* como um carcinógeno do grupo 1 para humanos. É uma das infecções mais comuns no mundo, com prevalência estimada de 50%, chegando a 90% nos países em desenvolvimento. Estima-se que cerca de 75% dos casos de adenocarcinoma gástrico distais sejam decorrentes da infecção crônica pelo *H. pylori* (Fock et al., 2008; De Martel et al., 2012). Na maioria das populações em que a prevalência da infecção é alta, ela é geralmente adquirida na infância, persistindo ao longo da vida.

Inflamação gástrica crônica e interação entre o *H. pylori* e as células gástricas epiteliais foram sugeridos como mecanismos de carcinogênese gástrica. Entretanto,

apenas pequena parcela dos indivíduos infectados por *H. pylori* desenvolve câncer gástrico, indicando a necessidade de interação de fatores ambientais, susceptibilidade genética e variação da cepa da bactéria (IARC, 2012b).

1.5.2 Tabagismo

O tabaco é um produto obtido por meio do processamento das folhas de plantas do gênero *Nicotiana*. Originalmente, o tabaco era encontrado apenas nas Américas, onde era usado pelos nativos. No início do século XVI, o tabaco foi levado para a Europa pelos espanhóis, sendo consumido inicialmente sob a forma mascada, ou aspirado após moído, inclusive para fins medicinais. No século XVII, os primeiros charutos começaram a ser produzidos na Espanha e o hábito de fumá-los passou a ser visto como exercício de ostentação.

Atualmente, existem diversas maneiras de fumar a folha de tabaco. A mais comum são os cigarros manufaturados enrolados, que podem conter um filtro. Outras formas incluem charuto, cachimbo, *narghile*, *hookah* e outros tipos de cigarro. Na Índia, por exemplo, 60 % do tabaco fumado é na forma de *bidi*, um tipo de cigarro local feito com tabaco curado ao sol enrolado em uma folha, de maneira muito semelhante ao cigarro de palha encontrado no interior no Brasil. O hábito de mascar o tabaco também persiste em algumas regiões do mundo.

A prevalência do tabagismo varia de acordo com o país, cultura e condição socioeconômica. A OMS realiza uma pesquisa intitulada *Global Adult Tobacco Survey* que engloba 22 países, totalizando três bilhões de pessoas (Asma et al., 2015). Nesses países, estima-se que existam 879 milhões de usuários de tabaco, o que representa cerca de 30% da população estudada. A prevalência do uso do tabaco é variável, sendo de 6 % no Panamá e na Nigéria, chegando a 43% em Bangladesh. Os homens representam 721 milhões dos usuários e as mulheres 158 milhões. O Egito tem a maior proporção de usuários do sexo masculino em relação ao feminino, na ordem de 38 para um, enquanto no Brasil, Argentina, Polônia e Grécia a proporção chega a dois para um. Doze países possuem prevalência de usuários acima de 40%, para homens. A China tem o maior número de usuários do mundo, com 301 milhões, seguida pela Índia, com 275 milhões de usuários.

No Brasil, o Ministério da Saúde realiza desde 2006 um inquérito telefônico denominado VIGITEL – Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Realizam-se cerca de 53.000 entrevistas por telefone nas 26 capitais e no Distrito Federal com pessoas acima de 18 anos. No inquérito realizado em 2015 (Brasil, 2015a), evidenciou-se uma redução significativa na prevalência de tabagistas entre os anos de 2006 e 2014. No ano de 2006, 15,7% dos entrevistados eram tabagistas, 19,5% do sexo masculino e 12,4% do sexo feminino. Já no ano de 2014, 10,4% dos entrevistados eram tabagistas, 12,8% do sexo masculino e 8,3% do sexo feminino. Ex-tabagistas representam 20,7% do total de entrevistados. A cidade de São Paulo é a segunda capital com maior prevalência de tabagistas, com 13,7%.

A fumaça do tabaco é provavelmente o carcinógeno conhecido mais importante, estando associado causalmente ao desenvolvimento de tumores em mais de vinte localizações diferentes. Existem mais de 5.300 componentes na fumaça do tabaco. Dentre eles, podemos citar óxido de carbono e nitrogênio, gases neutros, amidas, imidas, lactamas, ácido carboxílico, lactonas, ésteres, aldeídos, cetonas, alcoóis, fenóis, aminas, N-nitrosaminas, hidrocarbonetos monocíclicos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, hidrocarbonetos heterocíclicos, nitrilos, anidridos, hidratos de carbono, éteres. As propriedades de adição do tabaco são atribuídas à nicotina, o principal alcalóide na fumaça. Outros alcalóides incluem a nornicotina, anatabina e anabasina. Os alcalóides do tabaco geralmente não são considerados carcinogênicos, mas são acompanhados de outros carcinógenos na fumaça. A fumaça do tabaco contém mais de sessenta agentes químicos com efeito carcinogênico já demonstrado em roedores e, pelo menos para uma dúzia deles já existe evidência suficiente de sua capacidade de carcinogênese em humanos (IARC, 2012c). As principais classes químicas desses carcinógenos são: hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e análogos heterocíclicos, N-nitrosaminas, aminas aromáticas, aldeídos, fenóis, hidrocarbonetos voláteis, compostos inorgânicos e orgânicos. Existem outros potenciais carcinógenos na fumaça do tabaco que ainda não foram completamente avaliados.

Desde a década de 1960, diversos estudos de coorte e caso–controle foram publicados com o objetivo de avaliar a associação do tabagismo ao risco aumentado de desenvolvimento de câncer no estômago. A análise continuada dessas publicações levou a IARC a concluir em 2002 que existe evidência suficiente de causalidade entre tabagismo e câncer gástrico (IARC, 2012c).

Precusores dos estudos caso-controle, Wynder et al. (1966), avaliaram casos de câncer gástrico no Japão, Eslovênia, Islândia e Estados Unidos. Foram incluídos 521 casos de câncer gástrico e 653 controles hospitalares. Não se verificou associação de tabagismo a risco de desenvolvimento de câncer gástrico. Outro estudo caso-controle precursor, realizado na Polônia (Staszewski et al., 1966), encontrou associação entre tabagismo e risco de câncer de estômago (OR=1,6 para o sexo masculino). Com relação aos estudos de coorte, duas publicações de 1966 nos Estados Unidos (Hammond et al., 1966; Kahn et al., 1966) encontraram risco relativo aumentado para o desenvolvimento de câncer de estômago em tabagistas. Desde então, numerosos estudos foram realizados em diferentes países.

Como citado anteriormente, o hábito e a maneira de inalar a fumaça do tabaco varia entre países. Associado a este fato, a já discutida origem multifatorial do câncer gástrico também torna relevante a realização de estudos em populações com características distintas. Considerando isso, cabe citar alguns estudos de destaque realizados nesse período. Nomura et al. (1990) publicaram estudo prospectivo que acompanhou uma coorte de 7.990 descendentes de japoneses no Havaí, totalizando 140.190 pessoas-ano e encontraram associação positiva do tabagismo ao risco de câncer gástrico (RR=2,7; IC95%: 1,8-4,1). Não houve nessa população relação com intensidade do tabagismo ou associação com consumo de álcool. Hoshiyama et al. (1992) realizaram estudo caso-controle com 251 casos na população de Saitama, no Japão, e também encontraram associação com tabagismo (RR=1,8; IC95%: 1,0-3,0) mas não com consumo de álcool. Por outro lado, Engeland et al. (1996) iniciaram estudo de coorte em 1966, envolvendo 26.000 noruegueses acompanhados até 1993, para avaliar a associação do tabagismo com neoplasias não pulmonares. Os autores encontraram maior risco de câncer de bexiga, trato respiratório e digestivo alto e colo de útero nos tabagistas. Câncer de estômago não apresentou aumento do risco com tabagismo. Novamente analisando uma população japonesa, Sasazuki et al. (2002) analisaram uma coorte, mas não encontraram associação entre tabagismo e adenocarcinoma tipo difuso distal e nenhuma associação com ingestão de álcool. Na Inglaterra, Lindblad et al. (2005) realizaram estudo caso-controle, utilizando o banco de dados dos médicos clínicos gerais e encontraram associação com tabagismo (OR=1,7; IC95%: 1,26-2,29). Nos Estados Unidos, Freedman et al. (2007) avaliaram uma coorte composta por 2.121.797 pessoas-ano de seguimento e encontraram associação com

tabagismo ao analisar 188 casos de tumores gástricos localizados na cárdia [*Hazard ratio* (HR)=2,86; IC95%: 1,73-4,70] e 187 casos de localização distal (HR=2,04; IC95%: 1,32-3,16).

Frente ao grande número de trabalhos realizados em diferentes países e com diferentes resultados, meta-análises também foram realizadas. Tredaniel et al. (1997) publicaram meta-análise, relatando aumento de 44% no risco de desenvolvimento de câncer gástrico entre tabagistas, comparados a não tabagistas. Essa associação apareceu mais forte nos indivíduos do sexo masculino. Nishino et al. (2006) encontraram aumento de 79% no risco de desenvolvimento de câncer gástrico em tabagistas do sexo masculino e de 22% do sexo feminino ao realizar revisão sistemática de dez estudos de coorte envolvendo populações japonesas. Ladeiras-Lopes et al. (2008) publicaram grande revisão sistemática com inclusão de 32 estudos. Esta revisão sistemática evidenciou aumento de 60% no risco de câncer gástrico em tabagistas masculinos, quando comparados a pessoas que nunca fumaram. Os autores também evidenciaram relação da intensidade e duração do tabagismo com o risco de desenvolvimento de câncer gástrico. Bonequi et al. (2013) realizaram meta-análise de estudos, avaliando risco de câncer gástrico em populações da América Latina. Os autores encontraram 29 estudos, todos caso-controle. Os controles foram populacionais em três estudos; indivíduos saudáveis em oito estudos, e hospitalares nos restantes dezoito estudos. Catorze estudos avaliaram o risco de câncer gástrico em tabagistas comparados a não tabagistas. A meta-análise evidenciou aumento do risco em tabagistas com OR=1,47 (IC95%: 1,19-1,81).

Com relação à localização da lesão no estômago, alguns desses estudos relataram maior risco de tumores da cárdia em relação a tumores gástricos distais em tabagistas comparados a não tabagistas. Intensidade e duração do tabagismo também foram relevantes. Existe uma heterogeneidade considerável nos diversos estudos publicados, incluindo os avaliados nessas revisões sistemáticas, porém a grande maioria dos estudos encontra uma associação positiva entre tabagismo e câncer gástrico.

1.5.3 Consumo de álcool

A maioria das culturas e povos de todo o mundo tem consumido bebidas alcoólicas de diferentes maneiras há milhares de anos. Embora o consumo de álcool em

doses moderadas possa trazer alguns benefícios à saúde, principalmente em relação a doenças cardiovasculares, ele é considerado um dos 10 principais fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de doenças globalmente.

Habitualmente, homens consomem álcool em maior quantidade e mais frequentemente que mulheres. Países da Europa Oriental e da Federação Russa têm maior produção e consumo de álcool *per capita* do que países da América do Sul, Ásia e África. Atualmente, o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (United States, 2011) recomenda a ingestão diária de no máximo uma dose (*drink*) de bebida alcoólica por dia para mulheres e duas para homens. Uma dose contém 14,12 gramas de álcool, o que corresponde a cerca de: 355 ml de cerveja (teor alcoólico de 5%), 147 ml de vinho (teor alcoólico de 12%) e 44 ml de destilado (teor alcoólico de 40%). Consumo excessivo é considerado acima de três doses diárias para mulheres e quatro para homens. Diferentemente do que ocorre com o cigarro, o consumo de álcool tem aumentado no mundo, tanto em relação ao número de consumidores quanto à quantidade. Esse aumento ocorre principalmente entre mulheres e em regiões de rápida expansão econômica como o extremo Oriente.

Após a ingestão, o metabolismo do álcool consiste em dois processos de desidrogenização. Primeiro a enzima álcool desidrogenase (ADH), presente principalmente no fígado, oxida o etanol a acetaldeído. O acetaldeído é um composto altamente instável e rapidamente forma radicais livres tóxicos, caso não seja ligado a antioxidantes como ácido ascórbico e tiamina. A enzima associada à transformação do acetaldeído a ácido acético é a aldeído desidrogenase 2 (ALDH2), que apresenta duas isoformas principais: a citosólica e a mitocondrial. A maioria dos caucasianos tem as duas isoenzimas. Porém, 50 % dos asiáticos têm apenas a isoforma citosólica, aumentando a exposição desses indivíduos ao acetaldeído. A maioria dos indivíduos que não apresentam uma das duas isoformas da enzima são abstêmios ou consumidores infrequentes de álcool, pois, quando o ingerem, apresentam acentuado desconforto físico e rubor facial. Indivíduos com atividade parcial da enzima podem ingerir álcool sem experimentar efeitos colaterais tão indesejáveis. Porém, apresentarão nível mais elevado de acetaldeído no sangue e saliva. Posteriormente, o ácido acético poderá sofrer diferentes reações metabólicas, sendo empregado na síntese de lipídeos, reações de acetilação proteica e geração de energia. Um grama de álcool gera sete calorias.

Etanol puro não age como carcinógeno direto em modelos animais. Bebidas alcoólicas podem agir como solvente, facilitando a penetração de outros carcinógenos presentes na própria bebida ou associados ao tabagismo (Boffetta et al., 2006).

O acetaldeído é o candidato mais plausível em relação ao efeito carcinogênico das bebidas alcoólicas. O acetaldeído causa dano direto ao ácido desoxirribonucleico (DNA) de células, danifica hepatócitos, produz radicais livres de oxigênio que causam peroxidação de lipídeos e interfere no metabolismo do folato. Polimorfismos dos genes envolvidos em outras etapas do metabolismo do etanol, como o citocromo P450, metabolismo do folato e reparo de DNA, também estão envolvidos.

Diversas hipóteses foram formuladas para explicar os possíveis efeitos das bebidas alcoólicas na gênese do câncer gástrico. O álcool pode agir como um fator de contribuição, causando irritação crônica da mucosa gástrica ou promovendo o surgimento de compostos nitrogenados no estômago ao reduzir o pH gástrico. Outra possibilidade é de que o álcool não seja o responsável direto, mas outros componentes das bebidas alcoólicas. Algumas bebidas alcoólicas, especialmente a cerveja, contêm nitrosaminas, um conhecido carcinógeno. Uísque e licores fortes contêm hidrocarbonetos policíclicos aromáticos. O conteúdo de nitrosaminas da cerveja depende do tipo de malte e do processo de fermentação utilizado, variando entre os países. Por exemplo, Larsson et al. (2007) encontraram associação apenas com ingestão de cerveja forte ao avaliar ingestão de álcool em mulheres suecas.

Em 1998, o grupo de trabalho da IARC revisou evidências epidemiológicas da possível associação da ingestão de bebidas alcoólicas com o desenvolvimento de neoplasias de 27 sítios anatômicos. Associação causal foi encontrada nas neoplasias da cavidade oral, faringe, laringe, esôfago, fígado, colorretal e mama, confirmando o álcool como um carcinógeno do grupo 1 (IARC,2010). Entretanto, a associação de ingestão de bebidas alcoólicas com câncer gástrico e de pulmão não foi consistente. No caso do câncer de pulmão, o tabagismo foi um fator de confusão significativo.

Com relação ao câncer gástrico, a falta de evidências epidemiológicas pode decorrer da associação da ingestão crônica de álcool com deficiências nutricionais e estilo de vida desfavorável. Além disso, grande parte dos estudos é de populações ocidentais e europeias. Devido a diferentes hábitos de ingestão e de bebidas entre populações ocidentais e orientais, achados epidemiológicos de uma população não podem ser diretamente aplicados em outra.

Quantificar o consumo de álcool também apresenta dificuldade maior em relação ao tabagismo, que, apesar de também ter diferenças regionais, é habitualmente consumido na forma de cigarros industrializados comercializados em maços com 20 unidades. Já o consumo de bebidas alcoólicas é muito mais variado, tanto no tipo de bebida quanto no teor alcóolico e unidade de consumo.

Após a análise dessas considerações, não é surpreendente o fato de diversos estudos realizados com o objetivo de avaliar a associação de consumo de álcool com o risco de câncer de estômago terem apresentado diferentes resultados. Agudo et al. (1992) encontraram associação com consumo de álcool em homens em estudo caso-controle conduzido na Espanha. Curiosamente, não encontraram associação com tabagismo. Hoshiyama et al. (1992) não encontraram associação com ingestão de álcool em seu estudo caso-controle no Japão. Lindblad et al. (2005) e Freedman et al. (2007) também não encontraram relação com o consumo de álcool em estudos realizados na Inglaterra e Estados Unidos, respectivamente. Tramacere et al. (2012) publicaram meta-análise englobando 44 estudos caso-controle e 15 estudos de coorte. Encontraram apenas associação em etilistas classificados como pesados. Além disso, tumores localizados na cárdia e populações asiáticas apresentaram risco relativo ainda menor. Em meta-análise latino-americana de Bonequi et al. (2013) foi evidenciado que consumidores de álcool apresentaram risco 61% mais elevado de desenvolvimento de câncer gástrico (OR=1,61; IC95%: 1,26-2,05).

Diversas justificativas são utilizadas para explicar esses resultados inconstantes e díspares, como a falta de ajuste para fatores de confusão tais como infecção pelo *H. pylori*, tabagismo, variáveis nutricionais, grande diversidade de metodologia e populações estudadas, metodologia de avaliação do consumo de álcool, preferência por bebidas e a atuação heterogênea do consumo de álcool em diferentes populações com capacidades de metabolismo diferentes.

1.5.4 Nível de escolaridade

Baixa condição socioeconômica está associada com maior incidência e mortalidade de inúmeras doenças. Associação com o risco de desenvolvimento de câncer gástrico também pode ocorrer (Zhang et al., 1996). Embora não exista justificativa clara para a ocorrência dessa associação, melhor condição social propicia

melhores condições de trabalho e renda financeira, favorecendo a adoção de estilo de vida mais saudável e amplo acesso ao sistema de saúde. Populações com baixa condição social também apresentam maior prevalência de infecção pelo *H. pylori*, tabagismo, obesidade e dieta com deficiências nutricionais, fatores comumente relacionados ao desenvolvimento de câncer de estômago. Indicadores de condição socioeconômica que podem ser utilizados incluem nível de escolaridade, renda financeira e profissão. A análise conjunta desses indicadores é muitas vezes recomendada, porém a medida mais comumente utilizada é o nível de escolaridade (Liberatos et al., 1988).

Estudos avaliando a associação da condição socioeconômica com câncer gástrico não são tão numerosos como no caso do tabagismo e consumo de álcool. O estudo caso-controle de base hospitalar de Wynder et al. (1966) já citou a associação de câncer gástrico com populações de condição socioeconômica mais desfavorável nos Estados Unidos e Eslovênia. Nesse estudo, não houve diferença entre o nível de educação entre os grupos de casos e controles. Entretanto, a análise da ocupação profissional, verificou que, nos Estados Unidos, ao se agrupar as duas categorias profissionais consideradas mais elevadas, denominada “*professionals*” e “*white-collars*”, elas ocorriam mais no grupo dos controles do que nos casos ($p < 0,01$). Na Eslovênia, de maneira comparável, o grupo de casos apresentou número maior de fazendeiros em relação aos controles.

Publicação relevante foi estudo caso-controle realizado nos Estados Unidos por Gammon et al. (1995), o qual evidenciou aumento no risco de desenvolvimento de tumores gástricos na cárdia e distais em pacientes com baixa escolaridade e condição socioeconômica. Na meta-análise latino-americana de Bonequi et al. (2013), seis estudos foram incluídos e se verificou uma associação inversa de risco de desenvolvimento de câncer gástrico em indivíduos com maior nível educacional (OR=0,48; IC95%: 0,30-0,76). Recentemente, Uthman et al. (2013) publicaram revisão sistemática com meta-análise, englobando 36 estudos e concluíram que a incidência de câncer gástrico é maior em grupos de menor condição socioeconômica.

2 OBJETIVOS

1. Avaliar o risco de câncer gástrico associado a tabagismo, consumo de álcool e nível de escolaridade.
2. Avaliar se tabagismo, consumo de álcool e nível de escolaridade estão associados com tipo histológico de adenocarcinoma gástrico e localização da lesão no estômago.

3 MÉTODOS

Trata-se de estudo caso-controle de base hospitalar que utiliza dados previamente coletados de maneira prospectiva. Este estudo representa, em parte, uma continuidade do projeto “*The relationship between the differences in gene expression and the clinical pathological features of human cancer*” (“Genoma Clínico do Câncer”), iniciativa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), que contou com financiamento da agência e do Instituto Ludwig de Pesquisa do Câncer (Wünsch-Filho et al., 2006). O projeto teve como objetivo geral investigar perfis de expressão gênica em células normais e neoplásicas, e sua possível associação com o desenvolvimento e prognóstico de nove tipos de cânceres, incluindo o câncer de estômago. O estudo incluiu pacientes com diagnóstico recente (casos incidentes) e confirmado dessas neoplasias.

O presente trabalho sobre câncer de estômago, contou com financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - Auxílio à Pesquisa processo número 577603/2008-6, concedido ao Professor Dr. José Eluf Neto.

3.1 Definição de caso

Foram inicialmente considerados elegíveis pacientes internados com diagnóstico de câncer de estômago, admitidos no Serviço de Cirurgia do Estômago e Intestino Delgado do Departamento de Gastroenterologia do HC-FMUSP entre junho de 2001 e dezembro de 2007. Casos de câncer de estômago consistiram de pacientes com o código C16 de acordo com a Classificação internacional de doenças — CID10 (OMS, 1995), incluindo-se todas as subcategorias: C16.0 cárdia, C16.1 fundo do estômago, C16.2 corpo do estômago, C16.3 antro pilórico, C16.4 piloro, C16.5 pequena curvatura do estômago não especificada, C16.6 grande curvatura do estômago não especificada, C16.8 lesão invasiva contígua do estômago, C16.9 estômago não especificado.

Para participação no trabalho foram incluídos apenas pacientes com câncer de estômago do tipo adenocarcinoma confirmado por exame histopatológico, sem

tratamento prévio para a neoplasia. Os pacientes deveriam ter indicação de tratamento cirúrgico com proposta curativa, pois o projeto “Genoma Clínico do Câncer” envolvia a análise do tecido tumoral além de epitélio normal do estômago operado. O diagnóstico histopatológico inicial foi realizado através de biópsia endoscópica realizada no próprio HC-FMUSP ou em outro hospital. Para inclusão no estudo, foram considerados todos os pacientes que preenchessem os critérios acima e tivessem sido admitidos na enfermaria do hospital durante o período de realização do estudo.

Os pacientes com câncer de estômago foram operados segundo os princípios oncológicos de ressecção radical, de acordo com as normas da *Japanese Gastric Cancer Association – JGCA* (Japanese Gastric Cancer Association, 1998), e adotadas pela Associação Brasileira do Câncer Gástrico. Os pacientes foram submetidos à gastrectomia subtotal ou total, dependendo da localização tumoral. A dissecação das cadeias ganglionares no nível D2 foi realizada de acordo com a localização tumoral e nível de infiltração da parede.

Todos os procedimentos foram realizados por cirurgiões do Serviço de Cirurgia do Estômago com treinamento específico e larga experiência no tratamento cirúrgico do câncer gástrico.

3.2 Definição de controle

Os indivíduos do grupo controle foram selecionados entre pacientes admitidos no mesmo hospital, sem história ou suspeita de câncer de estômago. Casos e controles deveriam residir na região metropolitana da cidade de São Paulo por seis meses ou mais. Pacientes com diagnóstico de qualquer uma das nove neoplasias estudadas no projeto “Genoma Clínico do Câncer” (astrocitoma, câncer de cabeça e pescoço, carcinoma epidermóide e adenocarcinoma de esôfago, câncer gástrico, carcinoma colorretal, mieloma múltiplo, osteossarcoma, e leucemia linfóide aguda) não foram elegíveis como controles (Wünsch-Filho et al., 2006). Os controles foram pareados aos casos segundo sexo e faixa etária, pela distribuição esperada dos casos das nove neoplasias estudadas no projeto (emparelhamento por frequência). As doenças dos pacientes do grupo controle foram distribuídas entre várias categorias diagnósticas, de tal modo que nenhuma doença foi representada em número excessivo. A inclusão de pacientes com câncer foi restringida para que não superassem 15% do número total de

controles. Os pacientes incluídos não poderiam ter recebido qualquer tratamento específico para a neoplasia.

3.3 Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão:

- Casos e controles sem condições físicas ou mentais para responder ao questionário.
- Pacientes com neoplasias avançadas em estado terminal sem proposta terapêutica.
- Câncer de estômago com tipo histológico diferente de adenocarcinoma.
- Adenocarcinoma de coto gástrico.
- Recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.4 Entrevista e questionário

Casos e controles foram entrevistados pessoalmente, utilizando-se questionário padronizado (Anexo 1). O questionário incluiu informações sociodemográficas e diversas questões sobre tabagismo, consumo de álcool e história familiar de câncer. O questionário foi aplicado por profissionais da área de saúde, treinados e contratados para participação no projeto “Genoma Clínico do Câncer”. As entrevistas ocorreram durante a internação hospitalar.

3.5 Definição das variáveis

A variável sexo entrou no modelo de forma dicotômica, e a variável idade foi dividida em seis categorias (20-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, e 80 anos ou mais).

Os indivíduos foram inicialmente classificados em seis categorias segundo o nível de escolaridade: não frequentou a escola, fundamental incompleto, fundamental completo, médio incompleto, médio completo e universitário. Foram incluídos na categoria universitário indivíduos que concluíram o curso superior ou cursaram apenas parte dele. Posteriormente, as categorias “não frequentou a escola” e “fundamental incompleto” foram unificadas, assim como as categorias “ensino médio incompleto” e “completo”.

Indivíduos que fumaram diariamente, pelo menos um cigarro, charuto ou cachimbo por um ano, foram considerados tabagistas. Aqueles que pararam de fumar há 12 meses ou mais antes da entrevista foram classificados como ex-tabagistas. Para construir uma variável que contemplasse o total de tabaco consumido por cada indivíduo, e que permitisse a comparação entre todos os indivíduos, foi considerado que cada cigarro contém um grama (g) de tabaco, charuto 4g e cachimbo 3g (Boffetta et al., 1999). Feita essa transformação, foi calculado o consumo médio diário de tabaco em gramas, o qual foi dividido por 20 (quantidade de tabaco, em gramas, de um maço de cigarros) e multiplicado pelo número de anos de tabagismo de cada indivíduo, encontrando-se desse modo o valor de maços-ano.

Para análise da variável contínua que representa o tabagismo em maços-ano, casos e controles foram divididos em quatro categorias a partir de pontos de corte referentes aos quartis da variável observado no grupo controle.

Para cálculo do consumo de álcool, considerou-se consumidor atual indivíduos que ingeriam bebidas alcoólicas pelo menos uma vez por mês. Aqueles que pararam de consumir álcool há 12 meses ou mais antes da entrevista foram classificados como ex-consumidores. Mudanças do padrão de consumo ocorridas durante períodos inferiores a 1 ano não foram consideradas. Padronizou-se que cerveja contém 5% de álcool; vinho, 12%; aguardente, uísque, vodca e rum, 41%, e licor, 30%. As quantidades, em litros de álcool, encontradas a partir dessas porcentagens foram transformadas em gramas de álcool, considerando-se que cada litro de álcool contém 798g. Foi então calculado o consumo médio diário em gramas de álcool, o qual foi multiplicado pelo número de anos de consumo de cada indivíduo, chegando-se à variável expressa em gramas-ano de álcool. Para análise da variável contínua que representa o consumo de álcool em gramas-ano, casos e controles foram divididos em quatro categorias a partir de pontos de corte referentes aos quartis da variável observados no grupo controle.

Classificaram-se os tumores histologicamente segundo a classificação de *Lauren* (Lauren, 1965) em tipo intestinal e difuso. O tipo intestinal de *Lauren* inclui o adenocarcinoma tubular, e o tipo difuso de *Lauren* inclui o carcinoma com células em anel de sinete, mucocelular, indiferenciado e microtubular. Todos os laudos de exames anatomopatológico foram revisados pelo autor para confirmar o tipo histológico.

Considerou-se a localização do tumor como distal nos casos em que a lesão se localizava no antro e piloro, e tumores localizados na região da cárdia foram

classificados como proximais. Tumores difusos envolvendo todo o estômago e tumores que não se enquadraram nas duas categorias principais foram rotulados como “outros”. Para confirmação da localização, todos os laudos de exames anatomopatológicos foram revisados pelo autor e, em casos de dúvida, exames de estadiamento, como endoscopia digestiva e tomografia computadorizada, também foram revisados.

3.6 Análise estatística

Para estimar o risco de câncer de estômago associado com as variáveis de interesse, *odds ratios* (ORs) e intervalos de 95% de confiança (IC95%) foram calculados por regressão logística não condicional (Breslow&Day, 1980) com o programa Stata[®], versão 10 (StataCorp LLC, Texas, Estados Unidos).

A significância estatística foi avaliada por meio do teste da razão de verossimilhança. Considerou-se como nível de significância para rejeitar a hipótese nula valores menores de que 0,05. Foram realizados testes de tendência linear nos ORs para variáveis categóricas ordenáveis, considerando-se os escores das categorias como contínuos. Interação entre duas variáveis independentes foi analisada pela adição dos valores do produto. *Odds ratios* (ORs) foram sempre ajustados pelas variáveis sexo e idade. Sexo entrou no modelo de forma dicotômica, e idade entrou em seis categorias (20-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, e 80 anos ou mais).

3.7 Considerações éticas

O projeto do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP (CAPPesq) sob o número 222/01 e pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP), parecer número 778.858 (Apêndice 1). Foram incluídos apenas indivíduos que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4 RESULTADOS

No período de junho 2001 a dezembro de 2007 foram selecionados 265 casos para o estudo. Vinte casos foram excluídos por falta do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Cinco casos foram excluídos, pois o exame anatomopatológico final não confirmou o diagnóstico inicial de adenocarcinoma. Portanto, foram analisados 240 casos incidentes de adenocarcinoma gástrico confirmados por exame anatomopatológico e sem tratamento prévio para a neoplasia. Os pacientes foram submetidos à gastrectomia subtotal ou total dependendo da localização tumoral.

Os indivíduos do grupo controle foram selecionados entre pacientes admitidos no HC-FMUSP no período entre dezembro de 2002 e agosto de 2007. Foram analisados 499 controles. Com relação ao diagnóstico, os controles se distribuíam por diversas categorias de acordo com a CID10 (Tabela 1). Observou-se maior frequência de controles com doenças do sistema digestivo (21,6%), seguida pela categoria de lesões e envenenamentos de causa externa (16,4%). As neoplasias representaram menos de 10% dos controles.

Tabela 1 - Distribuição dos controles segundo categorias diagnósticas da CID-10

CATEGORIA DIAGNÓSTICA	n = 499	%
Doenças do aparelho digestivo	108	21,6
Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas	82	16,4
Doenças do aparelho geniturinário	48	9,6
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte	46	9,2
Neoplasias	38	7,6
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	29	5,8
Doenças do aparelho circulatório	28	5,6
Doenças do sistema nervoso	21	4,2
Doenças do olho e anexos	16	3,2
Doenças do aparelho respiratório	15	3,0
Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde	12	2,4
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	11	2,2
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	10	2,0
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	10	2,0
Outras	25	5,0

A distribuição dos indivíduos participantes segundo sexo e faixa etária é mostrada na Tabela 2. No grupo de casos, 147 indivíduos eram do sexo masculino (61,2%) e a idade variou entre 30 e 93 anos, com média de 63 anos. No grupo controle 304 indivíduos eram do sexo masculino (60,9%) e a idade variou de 23 a 96 anos, com média de 58,3 anos. A faixa etária com maior número de casos foi a que envolvia idades de 60 a 69 anos seguida pela faixa etária de 70 a 79 anos. Pôde ser observado que, em todas as faixas etárias, o número de controles era maior do que o de casos. Casos e controles apresentaram uma distribuição homogênea entre os sexos, mas não entre as faixas etárias.

Tabela 2 - Distribuição de casos e controles segundo sexo e faixa etária

VARIÁVEL	CASOS		CONTROLES	
	n=240	%	n= 499	%
Sexo				
Masculino	147	61,2	304	60,9
Feminino	93	38,8	195	39,1
Idade (anos)				
20 – 39	8	3,3	49	9,8
40 – 49	34	14,2	97	19,4
50 – 59	53	22,1	117	23,4
60 – 69	64	26,7	111	22,2
70 – 79	61	25,4	95	19,0
80 +	20	8,3	30	6,0

Com relação ao nível de escolaridade, não frequentaram a escola ou apresentaram apenas o ensino fundamental incompleto 94 indivíduos (39,8%), no grupo dos casos, e 187 (37,7%), no grupo de controles. O ensino universitário foi atingido por 12 indivíduos (5,1%) no grupo de casos e por 45 controles (9,1%). Não houve associação de escolaridade com risco aumentado de câncer de estômago (Tabela 3).

Tabela 3 - Odds ratios de câncer de estômago segundo nível de escolaridade

ESCOLARIDADE ¹	CASOS		CONTROLES		OR (IC 95%) ²
	n= 236	%	n= 496	%	
Não frequentou e Fundamental incompleto	94	39,8	187	37,7	grupo de referência
Fundamental completo	72	30,5	134	27,0	1,05 (0,71 – 1,54)
Médio incompleto e completo	58	24,6	130	26,0	1,06 (0,70 – 1,61)
Universitário	12	5,1	45	9,0	0,62 (0,31 – 1,25)
					P _{tendência linear} =0,54

¹Dado ignorado para 4 casos e 3 controles

²Ajustado por sexo e idade

A maioria dos casos (63,8%) relatou ser tabagista atual ou progressivo. No grupo controle, a maioria (54,9%) relatou nunca haver fumado (Tabela 4). Observou-se risco aumentado de câncer gástrico superior a duas vezes, tanto para tabagistas atuais quanto progressivos. Todos os quartis de consumo analisados apresentaram risco elevado. O aumento progressivo do risco com o aumento do grau de tabagismo, quantificado em maços-ano, não foi claro. Entretanto, o valor de p de tendência linear de dose para tabagismo foi estatisticamente significativa.

Tabela 4 - Odds ratios de câncer de estômago segundo tabagismo

TABAGISMO	CASOS		CONTROLES		OR (IC 95%) ¹
	n= 240	%	n= 499	%	
Nunca	87	36,2	274	54,9	grupo de referência
Ex-tabagista	93	38,8	141	28,2	2,25 (1,53 – 3,31)
Atual	60	25,0	84	16,8	2,67 (1,72 – 4,13)
Maços-ano²					
Até 10	43	17,9	63	12,6	2,53 (1,57 – 4,06)
>10 até 21,5	27	11,2	51	10,2	1,88 (1,08 – 3,25)
>21,5 até 38	35	14,6	55	11,0	2,33 (1,38 – 3,92)
>38	47	19,6	56	11,2	2,81 (1,71 – 4,60)
					P _{tendência linear} <0,001

¹Ajustado por sexo e idade

²Não há informação da quantidade para 1 caso

Menos de 30% no grupo dos controles relataram consumir ou ter consumido álcool, enquanto que no grupo dos casos quase a metade era de consumidores ou ex-consumidores do produto (Tabela 5). Essa diferença de consumo entre os dois grupos leva a um risco aumentado e estatisticamente significativo para ex-consumidores (OR=3,81; IC95%:2,45–5,91) e para consumidores atuais (OR=2,06; IC95%:1,31–3,26).

Dentre os ex-consumidores, 22 casos (31,9%) e 16 controles (25,8%) tinham interrompido o consumo há mais de cinco anos. De maneira semelhante ao tabagismo, o consumo de álcool esteve associado a risco aumentado em todos os quartis de consumo analisados. Entretanto, também não se observou claro aumento do risco de câncer de estômago com o aumento do consumo de álcool.

Tabela 5 - Odds ratios de câncer de estômago segundo consumo de álcool

CONSUMO DE ALCÓOL	CASOS		CONTROLES		OR (IC 95%) ¹
	n= 240	%	n= 499	%	
Nunca	121	50,4	350	70,1	grupo de referência
Ex-consumidor	69	28,8	62	12,4	3,81 (2,45 – 5,91)
Atual	50	20,8	87	17,4	2,06 (1,31 – 3,26)
Gramas-ano²					
Até 127,6	40	16,7	37	7,4	3,74 (2,21 – 6,33)
>127,6 até 520,75	20	8,3	36	7,2	1,99 (1,06 – 3,73)
>520,75 até 1 540,5	30	12,5	37	7,4	2,74 (1,56 – 4,82)
>1 540,5	25	10,4	36	7,2	2,41 (1,33 – 4,34)
					P _{tendência linear} <0,001

¹Ajustado por sexo e idade

²Não há informação da dose para 4 casos e 3 controles

Com relação à localização da lesão no estômago, esta foi considerada distal em 168 casos (70%); proximal em 41 casos (17,1%), e os restantes 31 casos (12,9%) foram classificados como outros. A análise dos tumores de localização distal no estômago evidenciou que tabagismo atual ou progresso também estiveram associados a aumento do risco. Assim como na análise global de todos os casos, não se observou claro aumento de risco de câncer gástrico com o aumento do consumo em maços-ano, apesar de o p de tendência linear ter sido estatisticamente significativo (Tabela 6). No tocante ao consumo de álcool, os riscos de câncer gástrico foram semelhantes aos encontrados na análise que incluiu todos os casos.

Tabela 6- Odds ratios de câncer de estômago distal segundo tabagismo e consumo de álcool

TABAGISMO (maços-ano) ²	CASOS (distal)		CONTROLES		OR (IC 95%) ¹
	n= 168	%	n = 499	%	
Nunca	60	35,7	274	54,9	grupo de referência
Ex-tabagista	67	39,9	141	28,2	2,39 (1,54 – 3,71)
Atual	41	24,4	84	16,8	2,80 (1,79 – 4,61)
Até 10	33	19,6	63	12,6	2,90 (1,71 – 4,91)
>10 até 21,5	20	11,9	51	10,2	2,10 (1,13 – 3,88)
>21,5 até 38	26	15,5	55	11,0	2,60 (1,45 – 4,64)
>38	28	16,7	56	11,2	2,43 (1,37 – 4,33)
					P _{tendência linear} =0,001
CONSUMO DE ÁLCOOL (gramas-ano)³					
Nunca	86	51,2	350	70,1	grupo de referência
Ex-consumidor	47	28,0	62	12,4	3,73 (2,28 – 6,11)
Atual	35	20,8	87	17,4	2,10 (1,25 – 3,52)
Até 127,6	29	17,3	37	7,4	3,91 (2,19 – 6,98)
>127,6 até 520,75	12	7,14	36	7,2	1,70 (0,80 – 3,59)
>520,75 até 1 540,5	21	12,5	37	7,4	2,86 (1,51– 5,40)
>1 540,5	18	10,7	36	7,2	2,42 (1,25 – 4,67)
					P _{tendência linear} <0,01

¹Ajustado por sexo e idade

²Não há informação da quantidade para 1 caso

³Não há informação da quantidade para 2 casos e 3 controles

Tumores proximais ocorreram em apenas 41 casos (17,1%). Tabagismo mostrou-se associado com risco de câncer de estômago no grupo de tabagistas atuais, pregressos e principalmente no grupo com tabagismo superior a 38 maços-ano, com um destacado OR de 5,38 (Tabela 7). Consumo de álcool também esteve associado com o risco de desenvolvimento de tumores proximais, principalmente em consumidores pregressos.

Tabela 7 - Odds ratios de câncer de estômago proximal segundo tabagismo e consumo de álcool

TABAGISMO (maços-ano)	CASOS (proximal)		CONTROLES		OR (IC 95%) ¹
	n= 41	%	n= 499	%	
Nunca	12	29,3	274	54,9	grupo de referência
Ex-tabagista	17	41,5	141	28,2	2,67 (1,17 – 6,09)
Atual	12	29,3	84	16,8	3,59 (1,49 – 8,67)
Até 10	6	14,6	63	12,6	2,35 (0,82 – 6,71)
>10 até 21,5	5	12,2	51	10,2	2,33 (0,76 – 7,16)
>21,5 até 38	5	12,2	55	11,0	2,19 (0,69 – 6,91)
>38	13	31,7	56	11,2	5,38 (2,15 – 13,45)
					P _{tendência linear} <0,001
CONSUMO DE ÁLCOOL (gramas-ano)²					
Nunca	17	41,5	350	70,1	grupo de referência
Ex-consumidor	14	34,1	62	12,4	5,40 (2,29 – 12,71)
Atual	10	24,4	87	17,4	2,84 (1,12 – 7,18)
Até 127,6	9	22,0	37	7,4	6,14 (2,31 – 16,30)
>127,6 até 520,75	3	7,3	36	7,2	1,84 (0,47 – 7,19)
>520,75 até 1 540,5	6	14,6	37	7,4	3,55 (1,23 – 10,23)
>1 540,5	4	9,8	36	7,2	2,65 (0,77 – 9,04)
					P _{tendência linear} <0,05

¹Ajustado por sexo e idade

²Não há informação da dose para 2 casos e 3 controles

O tipo histológico de *Lauren* mais comum foi o difuso, que ocorreu em 152 casos (63,3%). O tipo intestinal ocorreu em 83 casos (34,6%). Cinco casos não se enquadraram em nenhum dos dois tipos histológicos principais. O tipo difuso esteve associado com tabagismo atual e progressivo, e em todos os quartis (Tabela 8). Consumo de álcool também associou-se aos tumores difusos, principalmente em consumidores progressivos.

Tabela 8 - Odds ratios de câncer de estômago difuso segundo tabagismo e consumo de álcool

TABAGISMO (maços-ano) ²	CASOS (difuso)		CONTROLES		OR (IC 95%) ¹
	n= 153	%	n=499	%	
Nunca	57	37,2	274	54,9	grupo de referência
Ex-tabagista	58	37,9	141	28,2	2,17 (1,38 – 3,41)
Atual	37	24,2	84	16,8	2,44 (1,47 – 4,03)
Até 10	31	20,3	63	12,6	2,70 (1,59 – 4,58)
>10 até 21,5	18	11,8	51	10,2	1,87 (1,00 – 3,52)
>21,5 até 38	21	13,7	55	11,0	2,12 (1,14 – 3,92)
>38	24	15,7	56	11,2	2,22 (1,23 – 4,03)
					P _{tendência linear} <0,01
CONSUMO DE ÁLCOOL (gramas-ano)³					
Nunca	72	47,0	350	70,1	grupo de referência
Ex-consumidor	46	30,1	62	12,4	4,54 (2,73 – 7,55)
Atual	34	22,2	87	17,4	2,54 (1,49 – 4,32)
Até 127,6	28	18,3	37	7,4	4,57 (2,53 – 8,26)
>127,6 até 520,75	13	8,49	36	7,2	2,36 (1,13 – 4,93)
>520,75 até 1 540,5	23	15,0	37	7,4	3,85 (2,05 – 7,23)
>1 540,5	13	8,5	36	7,2	2,27 (1,10 – 4,69)
					P _{tendência linear} <0,001

¹Ajustado por sexo e idade

²Não há informação da quantidade para 1 caso

³Não há informação da dose para 3 casos e 3 controles

A análise dos tumores do tipo intestinal mostrou uma associação com tabagismo, principalmente em tabagistas atuais, com aumento do risco para o aumento do consumo (Tabela 9).

Consumo de álcool apresentou associação estatisticamente significativa apenas em consumidores progressos, e no último quartil com consumo superior a 1.540,5 gramas-ano.

Tabela 9 - Odds ratios de câncer de estômago intestinal segundo tabagismo e consumo de álcool

TABAGISMO (maços-ano)	CASOS (intestinal)		CONTROLES		OR (IC 95%) ¹
	n= 83	%	n= 499	%	
Nunca	26	31,3	274	54,9	grupo de referência
Ex-tabagista	35	42,2	141	28,2	3,03 (1,64 – 5,60)
Atual	22	26,5	84	16,8	3,79 (1,91 – 7,52)
Até 10	11	13,2	63	12,6	2,54 (1,13 – 5,70)
>10 até 21,5	9	10,8	51	10,2	2,39 (1,00 – 5,70)
>21,5 até 38	14	16,7	55	11,0	3,45 (1,58 – 7,56)
>38	23	27,7	56	11,2	4,90 (2,40 – 10,02)
					P _{tendência linear} <0,001
CONSUMO DE ÁLCOOL (gramas-ano)²					
Nunca	47	56,6	350	70,1	grupo de referência
Ex-consumidor	23	27,7	62	12,4	2,94 (1,55 – 5,57)
Atual	13	15,7	87	17,4	1,21 (0,58 – 2,53)
Até 127,6	9	10,8	37	7,4	2,17 (0,91 – 5,16)
>127,6 até 520,75	7	8,4	36	7,2	1,42 (0,55 – 3,62)
>520,75 até 1 540,5	7	8,4	37	7,4	1,48 (0,59 – 3,70)
>1 540,5	12	14,4	36	7,2	2,64 (1,19 – 5,85)
					P _{tendência linear} <0,05

¹Ajustado por sexo e idade

²Não há informação da quantidade para 1 caso e 3 controles

Verificou-se ocorrência de interação entre tabagismo e consumo de álcool (tabela 10). Para essa análise, tanto consumidores atuais como os ex-consumidores foram agrupados numa mesma categoria. Consumidores apenas de tabaco e consumidores de tabaco e álcool apresentaram risco mais elevado de desenvolvimento de câncer gástrico, enquanto que consumidores apenas de álcool não apresentaram esse risco. A análise da interação mostrou que o efeito conjunto de tabagismo e consumo de

álcool encontrado foi maior que o esperado, evidenciando-se interação positiva $\gamma=1,51$ (IC 95%: 1,05 – 1,96).

Tabela 10 - Interação entre tabagismo e consumo de álcool

CONSUMIDORES	CASOS		CONTROLES		OR (IC 95%) ¹	p
	n= 240	%	n= 499	%		
Nenhum	70	29,2	231	46,3	grupo de referência	
Apenas tabaco	51	21,2	119	23,8	1,66 (1,06 – 2,60)	0,027
Apenas álcool	17	7,1	43	8,6	1,70 (0,87 – 3,32)	0,118
Tabaco e álcool	102	42,5	106	21,2	12,74 (7,95 – 20,42)	<0,001
					$\gamma=1,51$ (1,05 – 1,96)	

¹Ajustado por sexo e idade

5 DISCUSSÃO

5.1 Tabagismo

Tabagismo é um importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico. Desde 2002, a IARC considerou que há evidências suficientes de causalidade entre tabagismo e câncer gástrico (IARC, 2012c). No presente estudo, o tabagismo associou-se ao risco de desenvolvimento de câncer gástrico com OR de 2,25 (IC95%: 1,53-3,31) para ex-tabagistas e de 2,67 (IC95%: 1,72-4,13) para tabagistas atuais.

O percentual de adultos tabagistas no Brasil apresentou expressiva queda nas últimas décadas, com a contribuição de ações desenvolvidas pela Política Nacional de Controle do Tabaco. Em 1989, 34,8% da população acima de 18 anos eram fumantes. Uma queda expressiva foi observada no ano de 2003, quando o percentual observado foi de 22,4%. No ano de 2008, segundo a Pesquisa Especial sobre Tabagismo (PETab), esse percentual era de 18,5%. As estimativas do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) para 2015 evidenciaram redução significativa na prevalência de tabagistas entre os anos de 2006 e 2014 (Brasil, 2015a). No ano de 2006, 15,7% dos entrevistados eram tabagistas, sendo esse percentual de 19,5% no sexo masculino e 12,4% no sexo feminino. Já no ano de 2014, 10,4% dos entrevistados eram tabagistas, sendo 12,8% no sexo masculino e 8,3% no sexo feminino. Ex-tabagistas representavam 20,7% do total de entrevistados. A cidade de São Paulo era a segunda capital com maior prevalência de tabagistas, com 13,7%.

No presente estudo, a maioria dos casos relatou ser tabagista atual (25%) ou pregresso (38,8%). Por outro lado, no grupo de controles 16,8% relataram consumo atual de tabaco, 28,2% consumo pregresso e a maioria (54,9%) relatou nunca haver fumado. Como a população do estudo apresentou uma média de idade mais elevada em relação à população brasileira, e a queda da prevalência do tabagismo acentuou-se nas últimas duas décadas, já se esperava encontrar porcentagem maior de tabagistas, tanto no grupo de casos quanto no de controles. Isto de fato ocorreu, porém de maneira mais

acentuada no grupo de casos, confirmando a associação de tabagismo com o risco de desenvolvimento de câncer gástrico.

Hamada et al. (2002) e Nishimoto et al. (2002) realizaram dois estudos caso-controle em São Paulo. O primeiro envolveu apenas descendentes de japoneses residentes em São Paulo e o segundo envolveu não japoneses. No primeiro estudo, 96 casos foram pareados com 192 controles, com doenças não neoplásicas ou sadios. A maioria dos controles (70,3%) foi composta por Isseis (nascidos no Japão), em contraste com 52,1 % no grupo de casos. No primeiro estudo não apareceu associação do tabagismo com o risco de desenvolvimento de câncer gástrico. Esse fato pode ser decorrente da baixa frequência de tabagismo entre os japoneses no Brasil.

No segundo estudo, os autores analisaram 236 casos de câncer gástrico em brasileiros sem origem japonesa, confirmando a associação de tabagismo com o risco de desenvolvimento de câncer gástrico (OR=1,7; IC95%: 1,1-2,7). O aumento no consumo ao longo da vida, medido em maços-ano, associou-se com aumento do risco especialmente acima de 30 maços-ano.

Magalhães et al. (2008) realizaram estudo caso-controle envolvendo 70 pacientes com câncer gástrico atendidos no ambulatório de Oncologia da Universidade Federal de São Paulo. Foram pareados com 70 controles, segundo sexo e faixa etária, atendidos em outros ambulatórios da instituição. No grupo de casos 65,7% eram fumantes contra apenas 44,3% no grupo controle (p=0,017).

O tempo de duração do tabagismo também é um fator que influencia na carcinogênese. Mesmo após sua suspensão, a diminuição do risco não parece ser imediata. Mesmo ex-tabagistas costumam apresentar risco aumentado, algo que ocorreu no presente estudo. A duração desse efeito residual do tabagismo na carcinogênese gástrica ainda é controversa e não totalmente definida (IARC, 2012c).

Alguns estudos também avaliaram o comportamento de ex-tabagistas em relação ao risco de desenvolvimento de câncer gástrico. Chow et al. (1999) realizaram estudo caso-controle populacional com 464 casos na região de Varsóvia na Polônia. Homens tabagistas atuais apresentaram risco elevado (OR=1,7; IC95%: 1,1-2,7), mas ex-tabagistas não. Lindblad et al. (2005) avaliaram os dados do banco de dados dos médicos generalistas britânicos, envolvendo aproximadamente 35 milhões de pacientes-anos. Tabagistas apresentaram maior risco de desenvolver adenocarcinoma, tanto da cárdia quanto distal. Ex-fumantes apresentaram maior risco de adenocarcinoma da

cárdia, mas não de localização distal. Kabat et al. (1992) realizaram estudo caso-controle nos Estados Unidos com 173 casos de adenocarcinoma de esôfago distal e cárdia. Tabagistas tinham risco aumentado, com OR de 2,3 (IC95%: 1,4-3,9), comparados a não tabagistas. Ex-tabagistas também apresentaram risco elevado (OR=1,9; IC95%: 1,2-3,0).

Wu et al. (2001) realizaram estudo caso-controle no condado de Los Angeles, envolvendo 222 casos de adenocarcinomas de esôfago, 277 da cárdia e 443 gástricos distais. O grupo controle era composto de 1.356 indivíduos da vizinhança, pareados por sexo, idade e raça. Tabagismo mostrou-se associado aos três tipos e manteve-se por até 20 anos após a sua suspensão.

No Brasil, Hamada et al. (2002) e Nishimoto et al. (2002) não encontraram associação em ex-tabagistas de origem não japonesa. Magalhães et al. (2008) verificaram que, em relação ao tempo de consumo, os pacientes do grupo caso apresentaram média de aproximadamente 33 anos, e os indivíduos do grupo controle 25 anos ($p < 0,015$). Entretanto, os grupos não diferiram em relação à quantidade de cigarros consumidos.

A presença de relação dose efeito indica um gradiente biológico entre a exposição e a doença, sendo importante critério no estabelecimento de relação de causa e efeito. As evidências de relação dose efeito do tabagismo são contraditórias, tanto em relação à intensidade quanto à duração do tabagismo.

No presente estudo, todos os quartis de consumo de tabaco analisados apresentaram risco mais elevado em relação aos não fumantes. Indivíduos pertencentes ao quartil de consumo mais intenso, superior a 38 maços-ano, apresentaram OR mais elevado, com o valor de 2,81. O valor de p de tendência linear de dose para tabagismo foi estatisticamente significativo ($P_{\text{tendência linear}} < 0,001$). Entretanto, os quartis intermediários apresentaram valores discordantes, não ficando claro o aumento progressivo do risco com o aumento do grau do tabagismo.

González et al. (2003), na coorte europeia EPIC, sugeriram maior importância da duração em relação à intensidade. O risco aumentou progressivamente com o aumento do número de cigarros consumidos por dia, exceto na maior categoria (>24 cigarros por dia). Nessa coorte, ex-tabagistas apresentaram menor risco do que tabagistas atuais. Esse risco diminuiu conforme o período de abstinência aumenta. Uma diminuição significativa ocorreu após 10 anos de suspensão do tabagismo.

Diversos estudos foram realizados em populações com características distintas, procurando analisar o tabagismo como fator de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico.

Sasazuki et al. (2002) avaliaram coorte de cerca de 40.000 japoneses, em diferentes áreas do país, por 9 anos. Ocorreram na coorte 293 casos de câncer de estômago, sendo 205 (70%) distais e 37 (13%) de cárdia. Os autores encontraram risco relativo de 1,6 (IC95%: 1,1-2,4) para tabagistas prévios e de 1,7 (IC95%: 1,2-2,4) para tabagistas atuais em relação ao grupo de não tabagistas. Não foi encontrada relação com quantidade de maços-ano nem com idade de início do tabagismo, sem caracterizar, desse modo, uma relação de resposta à dose.

Nishino et al. (2006) encontraram aumento de 79% no risco de desenvolvimento de câncer gástrico em tabagistas do sexo masculino e de 22% do sexo feminino ao realizar revisão sistemática de 10 estudos de coorte envolvendo populações japonesas.

Ainda na Ásia oriental, Sung et al. (2007) realizaram grande estudo de coorte envolvendo cerca de 670.000 homens sul-coreanos, seguidos em média por 6,5 anos, totalizando 4.353.317 pessoas-ano. A coorte foi formada por funcionários públicos, professores e seus dependentes, o que limitou o estudo a uma população com nível socioeconômico mais elevado. Foram identificados 3.452 casos de câncer gástrico. Os autores encontraram risco relativo para tabagistas ativos de 1,5 (IC95%: 1,4-1,6) e para ex-tabagistas o valor de 1,3 (IC95%: 1,2-1,5). Indivíduos tabagistas superiores a 20 cigarros por dia combinados com consumo de álcool superior a 25 g/dia apresentaram risco cinco vezes maior de desenvolver tumores da cárdia e duas vezes maior de tumores distais.

Moy et al. (2010) avaliaram coorte populacional com mais de 18.200 indivíduos em Shangai, na China, seguida por mais de 20 anos. Os autores encontraram 391 casos de câncer de estômago na coorte. Tabagistas apresentaram um *hazard ratio* (HR) de 1,59 em relação a não tabagistas (IC95%: 1,27-1,99), após ajustes para consumo de álcool e variáveis de confusão como sorologia para *H. pylori*, níveis séricos de betacaroteno e vitamina C e níveis urinários de isotiocianatos.

Na transição da Ásia para o Ocidente, Nomura et al. (1990) publicaram estudo prospectivo de acompanhamento de coorte de 7.990 descendentes de japoneses no Havaí, totalizando 140.190 pessoas-ano, encontrando associação positiva com

tabagismo. Nessa população não houve relação com intensidade do tabagismo nem associação com consumo de álcool.

Ye et al. (1999) realizaram estudo caso-controle de base populacional na Suécia que incluiu 90 casos de adenocarcinomas da cárdia, 260 casos de adenocarcinomas tipo intestinal distal e 164 casos de adenocarcinomas tipo difuso distal. Tabagistas atuais apresentaram maior risco de desenvolvimento dos três tipos de tumores. Para adenocarcinomas de cárdia, o OR é de 1,7 (IC95%: 1,0-3,0), adenocarcinomas tipo intestinal distais apresentaram OR de 1,8 (IC95%: 1,2-2,7) e adenocarcinomas tipo difuso distais têm um OR de 2,2 (IC95%: 1,4-3,5). O risco aumentou com o aumento da intensidade e duração do tabagismo. Nenhum aumento de risco foi observado para ex-tabagistas.

Sjödahl et al. (2006) realizaram estudo de coorte na Noruega com cerca de 70.000 participantes durante 18 anos. No total, 1.117.648 pessoas-ano em risco foram avaliadas. Como todos os cidadãos noruegueses possuíam um único número de identidade ligado à coorte e ao sistema de registro de câncer do país, virtualmente todos os casos de câncer ocorridos na coorte foram detectados. No total, 224 casos de câncer gástrico foram detectados, sendo cerca de 90% distais. A análise multivariada não evidenciou associação com consumo de álcool, mas indivíduos que fumavam mais de 20 cigarros por dia e consumiam álcool mais de cinco vezes em 14 dias apresentaram HR de 4,9 (IC95%: 1,9-12,6). Indivíduos tabagistas apresentaram risco de desenvolver câncer gástrico maior, com HR de 1,88 (IC95%: 1,3-2,6). A combinação de início do tabagismo antes dos 20 anos (precoce), duração de tabagismo acima de 30 anos e consumo superior a 20 cigarros por dia também teve associação, sugerindo aparente relação de resposta à dose.

Zaridze et al. (2000) realizaram estudo caso-controle na Rússia com 448 casos e 610 controles hospitalares. Com relação ao tabagismo, houve aumento no risco de desenvolvimento de tumores gástricos em homens, mas não em mulheres. O risco aumentou com o aumento no número de cigarros diários, maços-ano e duração do tabagismo nas lesões da cárdia.

Freedman et al. (2007) avaliaram nos Estados Unidos os hábitos de 474.606 habitantes por meio de questionário enviado por correio. Posteriormente, os casos de câncer incidentes na região foram analisados para verificar a associação de tabagismo com consumo de álcool, com ocorrência de carcinoma epidermóide de esôfago,

adenocarcinoma de esôfago, adenocarcinoma da cárdia e adenocarcinoma gástrico distal. Com relação aos tumores gástricos, tabagistas ativos comparados a não tabagistas apresentaram aumento no risco de desenvolvimento de adenocarcinoma da cárdia (RR=2,86; IC95%: 1,73–4,70) e gástricos distais (RR=2,04; IC95%: 1,32–3,16).

Alguns países apresentaram hábitos distintos na forma de consumir o tabaco e alguns estudos procuraram avaliar esse fato. Gajalakshmi et al. (1996) realizaram estudo caso-controle hospitalar na Índia, envolvendo 388 casos de adenocarcinoma gástrico. Os controles foram pacientes com outras neoplasias, excetuando-se vias respiratórias, trato gastrointestinal e bexiga. Tabagistas atuais e progressos apresentaram risco de desenvolvimento de câncer gástrico duas vezes superior aos não tabagistas. A associação ocorreu com fumo de *bidi*, cigarro e *chutta*, porém a associação foi mais forte em fumantes de *bidi* (OR=3,2). *Bidi* é um tipo de cigarro local feito com tabaco curado ao sol enrolado em uma folha, de maneira muito semelhante ao cigarro de palha encontrado no interior no Brasil. *Chutta* é um pequeno cigarro.

Muñoz et al. (2001) realizaram estudo caso-controle com 292 casos de câncer gástrico na Venezuela, apenas em homens, e incluíram na análise o hábito de mascar tabaco conhecido no país como “*chimo*”. Os autores encontraram OR de 1,4 (IC95%: 1,0-2,0) para consumidores de tabaco atuais. Nesse estudo, foram utilizados vizinhos como controles, supondo-se que tivessem hábitos alimentares mais semelhantes.

Tredaniel et al. (1997) publicaram meta-análise, relatando aumento de 44% no risco de desenvolvimento de câncer gástrico entre tabagistas, quando comparados a não tabagistas. Essa associação foi mais forte nos pacientes do sexo masculino. Ladeiras-Lopes et al. (2008) publicaram grande revisão sistemática que, no final, incluiu análise de 32 estudos. Essa revisão evidenciou aumento de 60% no risco em tabagistas masculinos, comparados a pessoas que nunca fumaram. Os autores também evidenciaram relação da intensidade e duração do tabagismo com o risco de desenvolvimento de câncer gástrico. Bonequi et al. (2013) realizaram meta-análise de estudos, avaliando risco de câncer gástrico em populações da América Latina. Os autores encontraram 29 estudos, todos caso-controle. Os controles foram populacionais em três estudos, indivíduos saudáveis em oito estudos e hospitalares nos restantes 18 estudos. Catorze estudos avaliaram o risco de câncer gástrico em tabagistas comparados com não tabagistas, e a meta-análise evidenciou aumento do risco em tabagistas, com OR de 1,47 (IC95%: 1,19-1,81).

5.2 Consumo de álcool

Segundo levantamento publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (2014), 38,3 % da população mundial eram consumidores atuais de álcool e 13,7 % são ex-consumidores. Os dados relacionados ao Brasil evidenciaram que 21,9 % da população nunca tinham consumido álcool, 20,4% eram ex-consumidores e 57,7% consumidores atuais. No presente estudo, encontrou-se frequência menor de indivíduos que relataram consumir atualmente. No grupo de casos, 20,8 % eram consumidores atuais e no de controles esse valor foi de 17,4 %.

Muitas vezes os indivíduos podem subestimar seu consumo durante as entrevistas realizadas. Isto pode ocorrer simplesmente por dificuldade de recordar o consumo, lembrando que a idade média do grupo de casos era de 63 anos, ou simplesmente pela crença de que o consumo não é relevante. É muito comum, durante uma consulta médica, o paciente relatar não consumir ou consumir álcool em pequena quantidade e ser corrigido detalhadamente por um familiar. O conhecimento geral da população de que o álcool é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer também não é tão difundido quanto o tabagismo, levando a um menor relato do seu consumo (Rehm et al., 2007). Muitos pacientes também têm receio de informar o consumo atual de álcool durante a internação hospitalar, acreditando que isso possa atrapalhar ou cancelar o seu tratamento. Em estudo caso-controle hospitalar realizado no Brasil, Magalhães et al. (2008) verificaram que 31% dos casos e 13% dos controles eram consumidores atuais de álcool. Esses valores se assemelham aos do presente estudo.

No presente estudo, foram classificados como ex-consumidores 28,8% dos casos 12,4 % dos controles. Ex-consumidores apresentaram risco mais aumentado para o desenvolvimento de câncer gástrico (OR=3,81; IC95%:2,45–5,91) do que consumidores atuais (OR=2,06; IC95%:1,31–3,26).

Estudos epidemiológicos avaliaram o efeito da suspensão do consumo de álcool no desenvolvimento de diferentes tipos de tumores. Rehm et al. (2007) verificaram que, ao interromper o consumo de álcool, o risco de desenvolver câncer de esôfago aumentou nos dois primeiros anos e depois diminui progressivamente. Após 15 anos de suspensão do consumo, ex-consumidores apresentaram o mesmo risco de desenvolvimento em relação aos indivíduos que nunca consumiram álcool. No

hepatocarcinoma, o efeito do álcool foi anulado após 23 anos de interrupção do consumo.

Com relação ao câncer gástrico, estudos também relataram aumento do risco de desenvolvimento em ex-consumidores, comparados aos consumidores atuais (Jarl et al., 2013). Uma possível explicação para o fenômeno do aumento do risco nos primeiros dois anos após a suspensão é o comportamento de “*sick quitter*”. Neste caso, indivíduos suspendem o consumo de álcool ao apresentar os sintomas iniciais da doença. Como o diagnóstico ainda pode demorar para ser realizado, os indivíduos relatarão ser ex-consumidores no momento do diagnóstico. Entretanto, no presente estudo 68,1% dos casos e 74,1% dos controles classificados como ex-consumidores tinham interrompido o consumo há mais de cinco anos.

Outra possível explicação para esse fenômeno é a inclusão de indivíduos que foram consumidores pesados no grupo de ex-consumidores. Por terem apresentado diminuição importante no consumo, esse grupo acaba relatando ser ex-consumidor mesmo que ainda consuma álcool em pequena quantidade. Recentemente, Tramacere et al. (2012) publicaram meta-análise englobando 44 estudos caso-controle e 15 coortes. Nesse estudo, apenas consumidores de álcool classificados como pesados apresentaram aumento no risco de desenvolvimento de câncer gástrico. Frente a esse achado, a possibilidade de que o grupo de ex-consumidores possa conter uma parcela de “ex-consumidores pesados” torna essa distinção ainda mais importante.

O Brasil apresenta um consumo médio *per capita* anual de 7,5 a 9,9 litros de álcool por ano. Essa faixa de consumo é a quarta mais elevada num total de seis. A faixa de consumo mais elevada apresenta consumo superior a 12,5 litros de álcool por ano e ocorre principalmente na Rússia, países do Leste Europeu e Portugal (OMS, 2014). Esses valores são calculados com base em consumo registrado e não registrado de álcool. Consumo registrado é realizado a partir de dados oficiais, como vendas de bebidas e impostos arrecadados sobre a venda. Consumo não registrado refere-se ao consumo de bebidas produzidas e distribuídas fora do sistema de comércio oficial. Esse consumo inclui bebidas produzidas em casa ou por pequenos produtores artesanais, e bebidas contrabandeadas. Estima-se que 25% do consumo de álcool no mundo não sejam registrados. Estima-se que inquéritos avaliativos do consumo com base no relato de entrevistados apresentem valores 30% a 60% inferiores aos estimados pelas estatísticas de consumo registrado e não registrado. Isto indica uma tendência das

peessoas em subestimar seu próprio consumo, dificultando principalmente a identificação dos indivíduos com consumo elevado (OMS, 2014).

No presente estudo, a intensidade do consumo de álcool foi verificada por meio do consumo de gramas de álcool por ano, ao longo de todo o período de consumo de álcool dos participantes. Muitos indivíduos iniciam o consumo de álcool numa idade precoce, porém o consumo se torna mais intenso após vários anos. Caso o período de consumo seja muito longo, a quantificação do consumo em gramas-ano pode ficar reduzida. Essa forma de quantificar o consumo de álcool pode ter levado à ocorrência de um viés de classificação não diferencial no presente estudo, o qual será discutido mais adiante.

Alguns estudos utilizaram apenas dados referentes ao consumo mais recente, o que levou à ocorrência de valores de consumo de álcool em gramas por dia mais elevados. Duell et al. (2011) analisaram os dados da coorte europeia *European prospective investigation into cancer and nutrition* (EPIC). Essa coorte envolveu 10 países e 521.427 participantes. Os autores utilizaram apenas o consumo de álcool nos últimos 12 meses antes de entrar na coorte e encontraram associação entre o consumo excessivo de álcool (> 60 g/dia) e o câncer gástrico. Outra forma de classificar o consumo de coorte foi realizada por Sjødahl et al. (2006) na Noruega. Os autores avaliaram o consumo de álcool apenas nos últimos 14 dias antes da entrada na coorte.

Diferentes estudos foram realizados em todo o mundo com o objetivo de avaliar a associação do consumo de álcool com o câncer gástrico com resultados variados. Os resultados foram diversos e diferenças em relação ao padrão de consumo do país devem sempre ser considerados.

O Japão apresenta alta incidência de câncer gástrico e, ao longo dos anos, é sem dúvida o país que mais contribuiu com estudos para o entendimento da doença. Hoshiyama et al. (1992) realizaram estudo caso-controle com 251 casos na população de Saitama, no Japão, e não encontraram associação com consumo de álcool. Sasazuki et al. (2002) verificaram que houve tendência de associação de consumo de álcool com câncer da cárdia, porém sem atingir significância estatística. Nomura et al. (1990), avaliando descendentes de japoneses no Havaí, também não verificaram associação com consumo de álcool.

Shimazu et al. (2008) avaliaram 11 estudos de coorte e caso-controle realizados em populações japonesas. Estas apresentaram maior proporção de indivíduos com

mutação do alelo da enzima acetaldéido desidrogenase (ADH2) e também de tumores distais relacionados com a infecção pelo *H. pylori*, sendo recomendada sua erradicação em todos os japoneses infectados. Dentre os estudos analisados, apenas um encontrou associação entre consumo de álcool e tumores gástricos localizados no terço proximal. Os autores consideraram os dados insuficientes para concluir que existia associação entre consumo de álcool e câncer gástrico em japoneses.

Ainda na Ásia, Sung et al. (2007), verificaram em coorte sul-coreana que apenas tumores distais apresentaram associação com consumo de álcool, com risco de 1,3 (IC95%: 1,2-1,5). Indivíduos tabagistas superiores a 20 cigarros por dia em combinação com consumo de álcool superior a 25 g/dia apresentaram risco cinco vezes maior de desenvolver tumores da cárdia e duas vezes maior de tumores distais.

Moy et al. (2010), verificaram em coorte de Shanghai que consumidores pesados, classificados como ingestão superior a quatro doses por dia, apresentaram aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer gástrico com HR de 1,46 (IC95%: 1,05-2,04). O ajuste para variáveis de confusão como sorologia para *H. pylori*, níveis séricos de beta caroteno e vitamina C e níveis urinários de isotiocianatos não alterou os resultados da associação.

Gajalakshmi et al. (1996) realizaram estudo caso-controle hospitalar na Índia envolvendo 388 casos de adenocarcinoma gástrico. Não houve associação com consumo de álcool, mesmo após a inclusão de bebidas locais, como o “*Toddy*” e o “*Arrack*”, com teor alcoólico de 40 %.

Na Europa, Agudo et al. (1992) publicaram estudo caso-controle envolvendo 354 casos de diversas regiões da Espanha. Consumo de álcool em homens apresentou OR de 1,54 (IC95%: 1,03-2,31). Não houve associação nas mulheres, devido provavelmente ao baixo consumo de álcool entre elas.

Larsson et al. (2007) encontraram associação apenas com ingestão de cerveja de alto teor alcoólico ao avaliar ingestão de álcool em coorte de 61.433 mulheres suecas submetidas a exames de mamografia seriadas. Cerveja forte contém N-nitrosdimetilamina (NDMA), um potente carcinógeno em modelos animais e também está presente em carnes processadas, uísque e licores. Até o ano de 1985, a concentração de NDMA na cerveja forte sueca era cinco vezes superior à da fraca.

Zaridze et al. (2000) avaliaram na Rússia a associação entre o consumo de álcool no ano anterior e o diagnóstico do câncer. Indivíduos com antecedente de consumo de

álcool apresentaram OR de 1,9 (IC95%: 1,1-3,4) em relação aos que nunca ingeriram. Houve associação significativa entre a ingestão de *vodka*, a bebida mais popular na Rússia, e câncer gástrico (OR=2,0; IC95%:1,2-3,4) nos homens. Entretanto, não houve aumento no risco significativo com o aumento da dose de *vodka* consumida. Foi identificado nas mulheres um pequeno, porém não significativo aumento no risco com consumo de álcool. Não foi identificada associação com consumo de vinho e cerveja em ambos os sexos.

Não se verificou associação com consumo de álcool na Polônia (Chow et al., 1999), na Suécia (Ye et al., 1999) e no banco de dados dos médicos generalistas britânicos (Lindblad et al., 2005).

Nas Américas, três estudos realizados nos Estados Unidos encontraram associação com tabagismo, porém não com consumo de álcool (Kabat et al., 1992; Wu et al., 2001; Freedman et al., 2007)

No México, López-Carrilo et al. (1998) realizaram estudo caso-controle de base populacional com 220 casos e 752 controles para determinar o papel do consumo de bebidas alcoólicas, incluindo tequila, sobre a incidência de câncer gástrico. Apenas o consumo nos 12 meses anteriores foi avaliado. Consumo de vinho foi associado a risco de desenvolver câncer de estômago no grupo de maior consumo, que significa ao menos dez copos de vinho mensais (OR=2,93; IC95%: 1,2-6,7). Essa associação também ocorreu no tipo histológico difuso (OR=4,48; IC95%: 1,4-13,9), porém não no intestinal (OR=2,16; IC95%: 0,6-6,9). O consumo de cerveja e bebidas destiladas (conhaque, rum, tequila) não esteve associado com maior risco.

Muñoz et al. (2001) realizaram estudo caso-controle com 292 casos de câncer gástrico na Venezuela. Analisando apenas homens, o consumo de álcool atual e pregresso esteve associado a OR respectivamente de 2,9 (IC95%: 1,9-4,3) e 3,5 (IC95%: 2,0-6,0). A bebida consumida mais consumida foi a cerveja em 69% dos casos, mas o consumo de “*aguardiente*” também foi alto, ocorrendo em 52% dos casos.

Meta-análise latino-americana de Bonequi et al. (2013), que analisou 16 artigos de 6 países diferentes, evidenciou que consumidores de álcool apresentaram risco 61% mais elevado de desenvolvimento de câncer gástrico (OR=1,61; IC95%: 1,26-2,05).

No Brasil, Hamada et al. (2002) e Nishimoto et al. (2002) realizaram dois estudos caso-controle em São Paulo e ambos não encontraram associação entre consumo de álcool e câncer gástrico. Por outro lado, Magalhães et al. (2008)

evidenciaram consumo de álcool maior no grupo de casos (31 versus 13, $P < 0,001$) em estudo caso-controle realizado na Universidade Federal de São Paulo, porém não observaram diferença no tempo de consumo do mesmo.

5.3 Interação entre tabagismo e consumo de álcool

Quando duas ou mais variáveis independentes estão envolvidas no resultado de um estudo, pode ser necessária a análise não apenas do efeito principal de cada variável, considerando-se que o efeito de uma variável pode depender do nível de exposição à outra. Quando o efeito conjunto de duas variáveis é maior ou menor do que a simples “soma das partes”, é possível que tenha ocorrido uma interação. Para a análise de interação, cada variável independente é confrontada com a outra em todos os níveis de combinação das duas.

A interação de tabagismo com consumo de álcool tem sido relatada principalmente nos casos de tumores de cabeça e pescoço (Hashibe et al., 2009). A explicação biológica para essa interação considera que o etanol presente nas bebidas alcoólicas possa agir como um solvente, facilitando a penetração e ação de outros carcinógenos presentes na própria bebida ou associados ao tabagismo (Boffetta et al., 2006).

Alguns estudos previamente citados realizaram a análise da interação do tabagismo com o consumo de álcool. Duell et al. (2011) analisaram dados da coorte europeia *European prospective investigation into cancer and nutrition* (EPIC). Essa coorte envolveu 10 países e 521.427 participantes e não encontrou interação. Freedman et al. (2007) não verificaram interação ao avaliar tumores classificados como adenocarcinoma de esôfago, adenocarcinoma da cárdia e adenocarcinoma gástrico distal. Gajalakshmi et al. (1996) também não encontraram interação em estudo caso-controle indiano, mesmo comparando o consumo de álcool ao hábito de mascar o tabaco. Kabat et al. (1992) verificaram a ocorrência de interação nos casos de carcinoma epidermóide de esôfago, mas não nos casos de adenocarcinoma gástrico distal. Gammon et al. (1997) verificaram que o OR ajustado para indivíduos tabagistas e consumidores de álcool não foi significativamente diferente daqueles que apenas fumavam. Entretanto, ao analisar apenas os tumores epidermóides de esôfago, foi verificado que o OR mais que dobrou no grupo de tabagistas que consumiam álcool.

Zhang et al. (1996), Sasazuki et al. (2002), Moy et al. (2010) também não encontraram interação. Sjö Dahl et al. (2006) verificaram que indivíduos tabagistas e consumidores de álcool com maior frequência apresentaram aumento em cinco vezes no risco de desenvolver adenocarcinoma gástrico distal (HR=4,9; IC95%: 1,90-12,62). Entretanto, a interação de tabagismo e consumo de álcool não foi significativa para a totalidade dos tumores gástricos (p=0,32), tumores distais (p=0,44) e tumores de cárdia (p=0,89). Resultado semelhante foi encontrado por Sung et al. (2007) na Coreia do Sul.

O presente estudo encontrou interação positiva. Para realizar análise de interação foi necessário agrupar, em uma mesma categoria, consumidores atuais e ex-consumidores tanto de tabaco quanto de álcool. Esses casos, com antecedentes de consumo de tabaco e álcool apresentaram OR de 12,74 (IC95%: 7,95-20,42). O grupo de consumidores apenas de álcool apresentou OR=1,70, porém com IC95%: 0,87–3,32. Vale ressaltar que esse grupo foi composto de apenas 17 indivíduos. Infelizmente, a análise da interação nas diferentes localizações e tipos histológicos não foi possível pelo pequeno número de casos em cada grupo analisado.

5.4 Localização do tumor

A classificação da localização dos tumores de estômago costuma dividir a lesões em proximais e distais. Definir uma lesão como distal não representa um grande desafio. Entretanto, a definição do que seria uma lesão gástrica proximal é tema de intenso debate. Muitas lesões acabam envolvendo a cárdia e o esôfago distal. Tumores com essas características podem ser denominados tumores de transição esofagogástrica e classificados segundo a classificação de *Siewert*. Definir o limite exato da transição do estômago para o esôfago é um desafio, o que leva muitos autores a incluir as duas localizações nas análises dos estudos, contribuindo para os diferentes resultados encontrados na literatura.

Tumores de esôfago proximal e médio, em sua maioria carcinomas epidermóides, apresentam incidência estável ou em queda na maioria dos países. Essa tendência também ocorre com outros tipos de tumores relacionados ao tabagismo (Boffeta et al., 2006; Hashibe et al., 2007). Tumores gástricos distais estão mais relacionados à infecção pelo *H. pylori* e também têm apresentado diminuição na incidência. Por outro lado, adenocarcinomas do esôfago distal e tumores gástricos

proximais têm apresentado aumento na incidência (Ye et al., 1999; Wu et al., 2001, Steevens et al., 2010; Aragonés et al., 2010).

O mecanismo da carcinogênese, relacionando o tabagismo a tumores esofagogástricos, não é totalmente conhecido. Acredita-se que esse processo possa envolver a ação direta da fumaça do tabaco sobre o epitélio esofagogástrico ou a ingestão de secreção mucosa brônquica contendo partículas do tabaco. Por isso, supõem-se maior magnitude de risco para os tumores de esôfago proximal, seguidos por lesões de esôfago distal e cárdia em relação aos tumores gástricos distais (Wu et al., 2001). Entretanto, apenas o tabagismo não parece justificar essa alteração temporal no padrão de incidência, visto que a prevalência do tabagismo está diminuindo em muitos países. O aumento na incidência de lesões proximais e sua possível associação com o refluxo gastroesofágico, o consumo de álcool, a infecção pelo *H. pylori* e a obesidade tem levado a um aumento no número de estudos que discriminam a localização da lesão (Freedman et al., 2007).

No presente estudo, a localização da lesão no estômago foi considerada distal em 168 casos (70%), proximal em 41 casos (17,1%) e os restantes 31 casos (12,9%) foram classificados como outros. Em sua tese de livres docência com dados também do serviço de Cirurgia do Estômago do Hospital das Clínicas, englobando o período de 2006 a 2014, Jacob (2015) verificou que, nos casos de adenocarcinoma gástrico, 10% apresentaram localização proximal e 56% localização distal. Recente revisão da casuística do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, envolvendo o período de 2009 a 2016, verificou que 63% das lesões são distais e 11% proximais (Ramos et al., 2016). No presente estudo, todos os laudos de exames anatomopatológicos foram revisados para confirmação da localização, e, em casos de dúvida, exames de estadiamento também foram consultados. Resultados semelhantes a outras séries históricas do serviço e revisão de todos os casos realizados pelo autor sugerem precisão na classificação da localização da lesão.

Kabat et al. (1992) realizaram estudo caso-controle hospitalar nos Estados Unidos com casos tumores de transição esôfago-gástrica e estômago distal. Nesse estudo, todos os diagnósticos também foram revisados para a confirmação da localização da lesão, após o diagnóstico inicial de neoplasia da transição esofagogástrica e estômago. Tumores de transição englobaram tanto adenocarcinomas de esôfago distal quanto da cárdia. Tabagistas atuais com lesões localizadas na cárdia apresentaram risco

aumentado, com OR de 2,3 (IC95%: 1,4-3,9) comparados aos não tabagistas. Ex-tabagistas também apresentaram risco elevado (OR=1,9; IC95%: 1,2-3,0). Consumo de licor classificado como pesado apresentou associação com lesões da cárdia (OR=1,8; IC95%: 1,2-2,7). Lesões gástricas distais não apresentaram associação com tabagismo nem com consumo de álcool.

Muitos estudos utilizaram dados da CID (C16.0 a C16.9), com base em dados de prontuário ou banco de dados, para definir a localização da lesão. Lindblad et al. (2005) avaliaram os dados do banco de dados dos médicos generalistas britânicos, envolvendo aproximadamente 35 milhões de pacientes-anos. Uma das limitações do estudo, citada pelos autores, foi justamente o fato de a localização não ter sido consultada também nos registros de câncer. Estudos de validação realizados com os dados desse banco verificaram que, em mais de 90% das vezes, o diagnóstico presente no banco refletiu corretamente o diagnóstico do especialista. No final, médicos generalistas britânicos tabagistas apresentaram maior risco de desenvolver adenocarcinoma, tanto da cárdia quanto distal.

Moy et al. (2010) utilizaram na coorte populacional de Shanghai apenas os dados do banco de registro de câncer da cidade. Foram encontrados 391 casos de câncer de estômago na coorte. Com relação à localização da lesão, 78 casos foram localizados na cárdia, 234 eram distais e 79 de localização não especificada. Tanto tabagismo como consumo de álcool não se associam ao desenvolvimento de tumores da cárdia. Tabagistas apresentam risco 68% maior de desenvolvimento de tumores distais (HR=1,68; IC95%: 1,25-2,26).

Sasazuki et al. (2002), também definiram na coorte japonesa a localização da lesão, baseados na CID. Tumores da cárdia foram definidos pela CID 16.0 e 16.1. Ocorreram na coorte 293 casos de câncer de estômago, sendo 205 (70%) distais e 37 (13%) da cárdia. Pacientes tabagistas prévios e atuais apresentaram associação com tumores distais. Em relação a tumores da cárdia, tabagistas atuais apresentaram risco relativo de 2,4, porém com IC95% de 0,8-7,1. Houve tendência de associação de consumo de álcool com câncer da cárdia, porém sem atingir significância estatística.

No presente estudo, ambas as localizações apresentaram associação positiva com tabagismo e consumo de álcool. A associação foi mais intensa nos tumores proximais. A análise da intensidade do consumo acabou sendo prejudicada pelo pequeno número de casos em alguns subgrupos, o que levou à ocorrência de quartis com menos de 10

indivíduos. Analisados todos os quartis que não apresentaram significância estatística ou que não seguiram a tendência linear observada do risco, constatou-se que esses quartis sempre apresentaram números de casos inferiores aos demais. A inclusão de mais casos poderia tornar mais evidentes as associações. Também devido à limitação do número de casos, nova análise relacionando o tipo histológico de acordo com a localização não pôde ser realizada. Apesar dessas limitações, vale destacar que o grupo de casos com tumor proximal e consumo de tabaco superior a 38 maços-ano teve um destacado OR de 5,38.

Sung et al. (2007), identificaram na coorte de homens sul-coreanos 3.452 casos de câncer gástrico, sendo 127 da cárdia (4%) e 2.409 distais (70%). Os autores encontraram risco relativo para tabagistas ativos de 2,2 para cárdia (IC95%: 1,4-3,5) e de 1,4 para tumores distais (IC95%: 1,3-1,6). Apenas tumores distais apresentaram associação com consumo de álcool, com risco de 1,3 (IC95%: 1,2-1,5). Indivíduos tabagistas superiores a 20 cigarros por dia, combinados com consumo de álcool superior a 25 g/dia, apresentaram risco cinco vezes maior de desenvolver tumores da cárdia e duas vezes maior de tumores distais.

Zhang et al. (1996) realizaram estudo caso-controle no Hospital *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, em Nova Iorque, EUA, na década de 1990, envolvendo 95 casos de adenocarcinoma de esôfago distal e cárdia, e 67 casos de adenocarcinoma gástrico distal. Os autores encontraram OR de 1,5 (IC95%: 0,7-3,0) para tabagistas em comparação com não tabagistas, para tumores da cárdia. Esse risco apresentou aumento (OR=2,4) para tabagistas pesados acima de 60 maços-ano, e a associação aumentou com o número de maços-ano ($p=0,034$) e o número de cigarros fumados por dia ($p=0,048$). Para tumores distais, o OR foi de 1,8 (IC95%: 0,8-3,7) para tabagistas e 4,6 (IC95%: 1,2-16,6) para tabagistas pesados, acima de 60 maços-ano. Risco duas vezes maior para tumores da cárdia foi observado com consumo de álcool, cerveja e licor, porém sem significância estatística. Não houve associação de consumo de álcool com tumores distais.

Wu et al. (2001) realizaram estudo caso-controle no condado de Los Angeles, envolvendo 222 casos de adenocarcinomas de esôfago, 277 da cárdia e 443 distais. O grupo controle foi composto por 1.356 indivíduos da vizinhança pareados por sexo, idade e raça. Todos os relatórios anatomopatológicos foram revisados para a confirmação da localização. Tabagismo mostrou-se associado aos três tipos de tumores,

sendo a associação mais forte para o adenocarcinoma esofágico (OR=2,8; IC95%: 1,8-4,3), intermediária para lesões de cárdia (OR=2,1; IC95%: 1,5-3,1) e baixa para tumores distais (OR=1,5; IC95%: 1,1-2,1). O efeito do tabagismo manteve-se por até 20 anos após sua suspensão. Não houve associação com o consumo de álcool e os autores verificaram que alto índice de massa corpórea esteve associado a risco aumentado de adenocarcinoma de esôfago e cárdia.

Freedman et al. (2007) avaliaram hábitos de 474.606 habitantes dos Estados Unidos, por meio de questionário enviado por correio. Posteriormente, os casos de câncer incidentes na região foram analisados para verificar associação de tabagismo e consumo de álcool à ocorrência de carcinoma epidermóide de esôfago, adenocarcinoma de esôfago, adenocarcinoma da cárdia e adenocarcinoma gástrico distal. Com relação aos tumores gástricos, tabagistas ativos comparados com não tabagistas apresentaram aumento no risco de desenvolvimento de adenocarcinoma da cárdia (RR=2,86; IC95%: 1,73–4,70) e gástricos distais (RR=2,04; IC95%: 1,32–3,16). Não houve associação com consumo de álcool.

Ye et al. (1999) verificaram que, na Suécia, tabagistas atuais apresentaram maior risco de desenvolvimento de adenocarcinomas da cárdia (OR=1,7; IC95%: 1,0-3,0), adenocarcinomas tipo intestinal distais (OR=1,8; IC95%: 1,2-2,7) e adenocarcinomas tipo difuso distais (OR=2,2; IC95%: 1,4-3,5). O risco aumentou com o aumento da dose e duração do tabagismo. Entretanto, nenhum aumento de risco foi observado para ex-tabagistas. Os autores concluíram que o papel do tabagismo não diferiu de acordo com a localização e tipo histológico. Não houve associação com consumo de álcool.

Duell et al. (2011) analisaram dados da coorte europeia *European prospective investigation into cancer and nutrition* (EPIC). Os autores encontraram associação entre consumo excessivo de álcool (acima de 60 g/dia) e câncer gástrico. Análises relacionais entre a localização da lesão e o tipo histológico também foram realizadas. Consumo pesado acima de 60 g/dia de álcool foi relacionado a maior incidência de câncer distal (HR=2,9), mas não em relação ao câncer da cárdia. González et al. (2003) encontraram risco relativo de 2,4 para tumores da cárdia em tabagistas e de 1,7 para tumores distais, analisando dados dessa mesma coorte, mas com relação à associação com tabagismo.

5.5 Tipo histológico

Tumores gástricos do tipo intestinal estão associados à presença de inflamação crônica da mucosa gástrica, a qual ocasiona gastrite crônica atrófica e metaplasia intestinal. O *H. pylori* é o fator causal mais associado ao desencadeamento dessa inflamação. Entretanto, outros fatores ambientais também podem contribuir (Kaneko et al., 2001). Levando isso em consideração, espera-se que o tipo intestinal esteja mais relacionado ao tabagismo e consumo de álcool, enquanto que o tipo difuso seja menos relacionado a fatores ambientais e comportamentais.

No presente estudo, o tipo histológico de *Lauren* mais comum foi o difuso, que ocorreu em 152 casos (63,3%). O tipo intestinal ocorreu em 83 casos (34,6%). Ambos os tipos tiveram associação com o tabagismo e com o consumo de álcool. Da mesma maneira que ocorreu com a localização das lesões, a análise da intensidade do consumo acabou sendo prejudicada pelo pequeno número de casos em alguns subgrupos, o que levou à ocorrência de quartis com menos de 10 indivíduos. Jacob (2015), verificou que 49% dos casos de adenocarcinoma gástrico são do tipo intestinal e 47% do tipo difuso.

No presente estudo, a classificação histológica foi realizada com base no laudo do patologista disponível no sistema do hospital. Como a classificação se baseia em avaliação subjetiva individual do patologista e muitos casos têm característica comuns, espera-se certo grau de erro na classificação. A inclusão de análise imuno-histoquímica com mucinas poderia auxiliar na definição do diagnóstico histológico.

Sasazuki et al. (2002) avaliaram coorte japonesa de cerca de 40.000 indivíduos por nove anos, em diferentes áreas do país. Ocorreram na coorte 293 casos de câncer de estômago, sendo 61,8% classificados como do tipo intestinal e 32,4% do tipo difuso. Tabagistas atuais e pregressos apresentaram maior risco de desenvolvimento de tumores distais do tipo intestinal (RR=2,1; IC95%: 1,2-3,6). Tumores distais difusos não apresentaram associação. Consumo de álcool não apresentou associação com ambos os tipos histológicos. Com relação à localização e tipo histológico, os pacientes tabagistas prévios e atuais apresentaram associação com tumores distais e do tipo intestinal. Em relação a tumores da cárdia, tabagistas atuais apresentaram risco relativo de 2,4, porém com IC95% de 0,8-7,1. Houve tendência de associação de consumo de álcool com câncer da cárdia, porém sem atingir significância estatística.

López-Carrilo et al. (1998) realizaram no México estudo caso-controle de base populacional com 220 casos e 752 controles. O tipo intestinal ocorreu em 44,5% dos casos e o difuso em 43,2%. O consumo de vinho é associado a risco de desenvolver câncer de estômago no grupo de maior consumo, o que significou ao menos dez copos de vinho mensais (OR=2,93; IC95%: 1,2-6,7). Essa associação também ocorreu no tipo histológico difuso (OR=4,48; IC95%: 1,4-13,9), porém não no intestinal (OR=2,16; IC95%: 0,6-6,9). O consumo de cerveja e bebidas destiladas (conhaque, rum, tequila) não foi associado a maior risco.

Na Europa, Agudo et al. (1992) publicaram estudo caso-controle envolvendo 354 casos de diversas regiões da Espanha. Consumo de álcool em homens apresentou OR de 1,54 (IC95%: 1,03-2,31). Não houve associação nas mulheres, provavelmente devido ao baixo consumo de álcool entre elas. Não houve associação com tabagismo, 55,6 % dos casos foram do tipo intestinal e 25,7% do tipo difuso.

Em estudo caso-controle realizado por Ye et al. (1999), verificou-se que tabagistas atuais apresentaram maior risco de desenvolvimento de adenocarcinomas tipo intestinal; distais apresentaram OR de 1,8 (IC95%: 1,2-2,7) e adenocarcinomas tipo difuso distais tiveram OR de 2,2 (IC95%: 1,4-3,5). O risco aumentou com o aumento da dose e duração do tabagismo. Entretanto, nenhum aumento de risco é observado para ex-tabagistas. Os autores concluíram que o papel do tabagismo não diferia de acordo com a localização e tipo histológico. Não houve associação com consumo de álcool.

Duell et al. (2011) analisaram os dados da coorte europeia *European prospective investigation into cancer and nutrition* (EPIC). Análises relacionando consumo de álcool e tipo histológico foram realizadas. Consumo pesado acima de 60 g/dia de álcool apresentou HR elevado (HR=1,95), porém não significativo (IC95%: 0,91-4,18). Tumores do tipo difuso também não apresentaram associação (HR=1,01; IC95%: 0,44-2,34).

5.6 Nível de escolaridade

No presente estudo, utilizou-se o nível de escolaridade como indicador de condição socioeconômica. Não foi encontrada associação entre baixo nível de escolaridade e risco de desenvolvimento de câncer gástrico.

O nível de escolaridade é uma das maneiras de classificar as condições socioeconômicas de uma população (Liberatos et al, 1988). Entretanto outros indicadores de condição socioeconômica também podem ser utilizados.

Wynder et al. (1966), utilizaram diferentes categorias profissionais em sua análise e verificaram que, nos Estados Unidos, ao se agrupar as duas categorias profissionais consideradas mais elevadas do ponto de vista socioeconômico, denominadas *professionals* e *white-collars*, elas estavam associadas a um menor risco de desenvolvimento de câncer gástrico.

Magalhães et al (2008) avaliaram outras variáveis relacionadas à condição socioeconômica. Não encontraram diferença em relação à moradia, acesso ao saneamento básico e à energia elétrica. Entretanto, ao analisar o acesso a saneamento básico e eletricidade nos 20 anos anteriores ao estudo, apareceu uma diferença significativa entre os 2 grupos. No grupo de casos, 32,9% tiveram acesso ao saneamento básico e 37,1% à eletricidade no passado, enquanto que no grupo de controles esse percentual foi de 68,6% para ambas as variáveis ($p=0,001$). No grupo de casos, 58,6% moravam em área rural e no grupo controle apenas 7,1% ($p<0,001$).

Segundo o Censo de 2010 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2012), considerando-se apenas as pessoas de 25 anos ou mais, observou-se que 49,3% da população brasileira não tinham instrução ou não concluíram o ensino fundamental. No presente estudo, 39,8% dos casos e 37,7% dos controles apresentavam esse baixo nível de escolaridade. No estudo caso-controle brasileiro de Magalhães et al. (2008), também realizado na cidade de São Paulo, 31% dos indivíduos do grupo controle e 61% do grupo de casos não concluíram alguma fase de escolarização ($p<0,001$).

Com relação ao ensino universitário, no censo mencionado ele foi atingido por 11,3% da amostra, enquanto que apenas 5,1% dos casos e 9% dos controles do presente estudo frequentaram a Universidade. Esse número maior de universitários presentes no censo pode ser explicado pela recente ampliação do número de vagas em Universidades particulares e introdução de programas de bolsas para alunos de baixa renda. Isto contribuiu para o aumento do número de brasileiros que cursam a Universidade nas faixas etárias mais jovens da população. Entretanto, se analisado no censo brasileiro apenas as camadas mais idosas, como entre 60 a 69 anos, será verificado que 8,5% apresentam ensino superior completo. Essa faixa etária engloba a idade média dos casos do presente estudo, que foi de 63 anos.

Na coorte norueguesa de Sjødahl et al. (2006), indivíduos que desenvolveram câncer gástrico tinham um período mais breve de educação formal.

Ao analisar pacientes com tumores de esôfago e estômago em estudo caso-controle, Gammnon et al. (1997) encontraram diminuição de risco de desenvolvimento de câncer com a melhora da renda e nível de escolaridade, principalmente nos casos de carcinoma epidermóide de esôfago.

No estudo venezuelano de Muñoz et al. (2001), o ensino médio constituiu fator de proteção em relação a analfabetos, com OR de 0,3 (IC95%: 0,2-0,5). Esse achado foi mais acentuado em imigrantes de baixa condição socioeconômica provenientes da Colômbia.

Zhang et al. (1996) encontraram diminuição de risco de adenocarcinoma da cárdia em pessoas com educação superior a 12 anos, com OR de 0,8 (IC95%: 0,7-0,9).

Em estudo russo de Zaridze et al. (2000), houve associação de baixo nível socioeconômico com casos de câncer gástrico ($p < 0,001$). No grupo controle, 11,7% tinham apenas educação fundamental e 32,1% ensino superior, enquanto que, no grupo de casos, 19,5% tinham apenas educação fundamental e 22,8% ensino superior.

Em estudo Chow et al. (1999) na Polônia, 33% dos controles tinham nível universitário e 35% nível médio. No grupo de casos, 24% tinham nível universitário e 41% nível médio.

Moy et al. (2010) verificaram na coorte de Shanghai, China, que indivíduos com maior nível educacional apresentam menor incidência de câncer gástrico ($p < 0,01$). Em meta-análise latino-americana de Bonequi et al. (2013), seis estudos foram incluídos e verificou-se associação inversa de risco de desenvolvimento de câncer gástrico em indivíduos com maior nível educacional (OR=0,48; IC95%: 0,30-0,76).

O uso de controles hospitalares em um estudo caso-controle pode selecionar participantes com características socioeconômicas, área de residência, etnias, religião mais semelhantes. Essas características dos controles pode ser uma das razões para o resultado obtido no presente estudo. Foram utilizados controles hospitalares de um hospital público brasileiro, os quais deveriam residir na região metropolitana da cidade de São Paulo por seis meses ou mais. Na região Sudeste do Brasil, 36,9% das pessoas possuíam algum plano de saúde, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, realizada em 2013 (BRASIL, 2015a). Como o HC-FMUSP atende praticamente apenas pacientes do

Sistema Único de Saúde (SUS), tanto casos quanto controles tenderam a pertencer a classes econômicas mais desfavorecidas.

Outro fator a ser considerado é a alta prevalência de infecção por *H. pylori* em toda a população brasileira. Tradicionalmente, a infecção pelo *H. pylori* ocorre com maior frequência nas populações com piores condições socioeconômicas, vivendo em áreas com piores condições de saneamento básico. Como no Brasil a infecção não se restringe apenas a camadas com condições socioeconômicas mais desfavorecidas, sua atuação como agente causal de câncer acaba ocorrendo em todas as camadas socioeconômicas. Baixa condição socioeconômica também leva à dificuldade em consumir alimentos frescos, e ao aumento do consumo de alimentos conservados à base de sal. O evidente avanço nas últimas décadas do processo de urbanização e desenvolvimento do Brasil, principalmente no estado de São Paulo, tem propiciado melhor acesso à refrigeração, com possibilidade de consumo de alimentos frescos e diminuição do uso de conservantes com alto teor de sal. Essa benéfica mudança, a qual vem ocorrendo ao longo dos anos, também pode ter contribuído para a não verificação da baixa condição socioeconômica como fator de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico no presente estudo.

5.7 Considerações metodológicas

É importante ressaltar que estudos caso-controle apresentam particularidades próprias do seu desenho, as quais precisam ser consideradas, principalmente em relação à ocorrência de algum viés. Viés é um erro sistemático que pode estar presente durante a realização de estudos epidemiológicos, resultando em estimativa incorreta de associação entre exposição e risco de doença (Rothman, 2008). Os dois principais tipos de vieses são relacionados à identificação da população do estudo (viés de seleção) e à aferição da exposição ou desfecho do estudo (viés de classificação).

Em estudos caso-controle, a seleção dos participantes é um grande desafio. No presente estudo, todos os indivíduos dos grupos de casos e controles foram recrutados em um mesmo hospital, centro de referência nacional que recebe pacientes de todo o país. Mais de 90% dos casos inicialmente selecionados foram incluídos no estudo. Como a seleção ocorreu de maneira contínua durante o período de estudo, com alta taxa de participação em uma mesma unidade de internação, acredita-se que a possibilidade

de viés de seleção dos casos tenha sido minimizada. A seleção dos controles também foi realizada neste hospital, em diferentes unidades de internação. Isto aumenta as chances de os grupos serem comparáveis em relação à disposição em participar do estudo, à disponibilidade de fornecer informações e responder o questionário, além do próprio conhecimento do antecedente de tabagismo e consumo de álcool. As doenças dos pacientes do grupo controle foram distribuídas entre várias categorias de tal modo que nenhuma doença estivesse representada em número excessivo, e as neoplasias representavam menos de 10% dos controles. Entretanto, conforme discutido anteriormente, o uso de controles hospitalares em um estudo caso-controle pode selecionar participantes com características socioeconômicas mais semelhantes.

Os casos de câncer gástrico selecionados englobavam apenas adenocarcinomas com proposta terapêutica que refletiam bem as características da doença. Variantes histológicas distintas, como os tumores neuroendócrinos, além de tumores de coto gástrico não foram selecionados para o estudo. Os subtipos mais comuns de adenocarcinoma, de acordo com a localização e histologia, também foram analisados separadamente. No futuro, talvez, a análise dos subtipos de adenocarcinoma de acordo com a recente classificação molecular também possa ser realizada.

O viés de classificação ocorre quando os indivíduos são classificados de modo incorreto, segundo a doença ou a exposição. Existem diferentes subtipos de viés de classificação. Para reduzir o viés de classificação quanto à doença, foram incluídos neste estudo apenas casos com confirmação de adenocarcinoma de estômago por exame anatomopatológico do serviço.

Quando se obtém informação sobre exposição por meio da aplicação de questionários, não apenas o entrevistado, mas também o entrevistador pode ser fonte de viés (viés do entrevistador). Uma forma de evitar esse problema é não informar ao entrevistador o grupo a que pertence o indivíduo entrevistado. No presente estudo, todos os casos foram internados em uma mesma enfermaria. Portanto, esse mascaramento não foi possível. Como o presente estudo era parte de um projeto que envolvia a análise de outras neoplasias, o grupo de entrevistadores recebeu amplo treinamento e apresentava ampla experiência na aplicação do questionário. Ausência de dados sobre a escolaridade ocorreu em quatro casos e três controles. Informação sobre a quantidade de consumo de álcool esteve ausente em quatro casos e três controles, e tabagismo em apenas um caso.

Viés de informação proveniente do entrevistado é algo relativamente comum. Um pequeno grau de classificação incorreta da exposição é inevitável em investigações epidemiológicas. O questionário foi desenvolvido de forma a facilitar a memória e reduzir o viés de classificação.

Viés de recordação (*recall bias*) é relacionado à diferença entre uma exposição referida e valorizada pelo grupo de casos que apresentam uma doença, e o grupo dos controles, que são sadios. Para doenças com longos períodos de patogênese, como as neoplasias, a avaliação de possíveis agentes causais aos quais os indivíduos são expostos por muitos anos representa um desafio. A dificuldade de lembrar exposições e hábitos que os indivíduos possuem há vários anos é evidente. No presente estudo, os controles eram hospitalares e também apresentavam doenças, o que possivelmente os estimulou a recordar de exposições que poderiam ter participado no desenvolvimento de sua doença. Além disso, tabagismo e consumo de álcool já são amplamente considerados como prejudiciais à saúde, principalmente o tabagismo. Portanto, tanto os casos como os controles acabaram valorizando o tabagismo e o consumo de álcool como prejudiciais à saúde, contribuindo para o seu correto relato durante a aplicação do questionário.

Viés de classificação em relação à quantificação da dose também pode ocorrer. Como neste estudo o questionário era padronizado e aplicado utilizando-se uma tabela com unidades e valores pré-definidos, acredita-se que o viés possa ter ocorrido de maneira semelhante nos dois grupos, ocasionando um viés de classificação ao acaso ou não diferencial. Viés de classificação da exposição ao acaso (não diferencial) sempre resulta em uma estimativa menor do real risco relativo. Como a quantificação do consumo prévio de álcool e tabaco envolvia longo período de consumo, supõem-se que tenham sido as variáveis mais influenciadas por esse tipo de viés.

Outro aspecto a ser considerado é a ocorrência de variáveis de confusão (variáveis confundidoras). Isto ocorre quando a estimativa do efeito de exposição é distorcida pelo efeito de um fator estranho (variável de confusão). No estudo de adenocarcinomas gástricos, infecção pelo *H. pylori*, baixa ingestão de frutas e vegetais e alto consumo de sal são possíveis fatores de confusão para a associação de câncer de estômago com tabagismo e consumo de álcool. Em países desenvolvidos, a prevalência de infecção por *H. pylori* ocorre mais nas classes econômicas mais desfavorecidas, as quais também apresentam maior prevalência de tabagismo. Entretanto, na população

brasileira, a prevalência da infecção é alta em toda a população. A presença da infecção poderia ser avaliada nos exames anatomopatológicos dos casos, mas sua pesquisa no grupo controle implicaria na realização de outros testes diagnósticos. Além disso, a necessidade de caracterizar a duração da infecção e a cepa bacteriana torna a avaliação da interação do *H. pylori* na patogênese do câncer gástrico objeto de outro estudo.

5.8 Considerações finais

O presente estudo apresentou o mérito de possuir a maior casuística do Brasil com número de participantes, comparável a outros estudos realizados no mundo. Os dados foram coletados de maneira prospectiva como parte de um grande projeto relacionado ao estudo da carcinogênese, o qual permitiu a realização de outros estudos. A carcinogênese do câncer gástrico é multifatorial com atuação heterogênea dos fatores de risco, conforme pode ser evidenciado pela grande disparidade de resultados encontrados em diferentes populações de todo o mundo. Nossos resultados foram compatíveis com os encontrados em outros estudos, com valores e tendências coerentes. Valores discordantes ocorreram em análises com subgrupos compostos por poucos indivíduos. O tabagismo associou-se com maior risco de desenvolvimento de câncer gástrico, principalmente na localização proximal, com consumo atual e maior dose. Consumo de álcool também apresentou maior risco, com a ressalva de que o risco foi maior em ex-consumidores que consumidores atuais.

A recente classificação dos adenocarcinomas gástricos com base no perfil molecular (*Cancer Genoma Atlas Research Network*, 2014) abre uma nova possibilidade de avaliação de fatores de risco, como o tabagismo e consumo de álcool na carcinogênese gástrica. Já existem exemplos de diferenças moleculares relacionadas ao tabaco que podem influenciar a biologia tumoral e alterar o prognóstico, desencadeando ou potencializando a carcinogênese.

Publicação de Limsui et al. (2010) sugere a ocorrência de perfis moleculares distintos nos casos de câncer colorretal entre tabagistas e não tabagistas. De maneira similar, o câncer de pulmão não pequenas células apresenta perfil molecular distintos em casos relacionados ao tabagismo de não tabagistas. Smithy et al. (2012) verificam que adenocarcinomas gástricos em tabagistas apresentam pior curva de sobrevida específica para doença. Pode-se discutir se esse resultado sugere que o câncer gástrico

relacionado ao tabagismo representa fenótipo molecular distinto ou se as alterações decorrentes do tabagismo no ambiente tumoral ocasionam esse pior prognóstico.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo confirmou o tabagismo e o consumo de álcool como fatores de risco relevantes para o desenvolvimento de câncer gástrico. Nível de escolaridade não demonstrou ser um fator de risco. Tabagismo atual e com maior consumo de maços-ano apresentou maior risco, especialmente para tumores de localização proximal e de tipo histológico intestinal.

7 ANEXOS

Anexo 1. Questionário de cadastro dos pacientes

FORMULÁRIO DE CADASTRO DOS PACIENTES

::Dados de identificação

Q1- Nº de Identificação:

Q2- Nome do Paciente:

Q3- Número do prontuário no hospital:

Q4- Hospital:

Q5- Paciente: Internado Ambulatorial

Q6- Diagnóstico principal: Controle Câncer

Q7-CID-10(código):

Q8- CID-10(Descrição da doença):

Q9 - Entrevistador:

::Informações Gerais

Q10- Data da Entrevista: dd/mm/aaaa

Q11- Início da entrevista: hh:mm

Q12-Coleta de Sangue: Sim Não

Q13-Data: dd/mm/aaaa

Q14 - Sexo: Feminino Masculino

Meu nome é De início eu quero agradecer o(a) senhor(a) por participar nesse estudo. Nós estamos conduzindo um estudo com a finalidade de esclarecer se determinadas características e hábitos de homens e mulheres podem ter relação com algumas doenças. Eu farei várias perguntas cujas respostas serão registradas neste caderno. Devo dizer que tudo que o(a) senhor(a) responder na entrevista será estritamente confidencial e as informações colhidas das inúmeras pessoas que irão participar do estudo serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal. Os possíveis benefícios desse estudo dependem de que as respostas sejam as mais reais (verdadeiras, sinceras) possíveis. Por favor pergunte se não entender o significado de alguma questão. A qualquer momento o(a) senhor(a) pode se recusar a continuar ou a responder perguntas específicas. Além do questionário o estudo inclui a coleta de uma amostra de sangue. Se houver necessidade de entrar em contato com o(a) senhor(a), poderia fornecer seu endereço e telefone?

Q15 - Endereço:

Q16 - Bairro:

Q17 - Cidade: Q18 - UF da cidade: Q19 - descrição da cidade:

Q20 - Cep: 00000-000

Q21 -Telefone: (DDD)- 0000-0000

Podemos começar? O(A) Sr(a) poderia assinar essa folha de consentimento?

L2							
L3							
L4							
L5							
L6							
L7							
L8							
L9							
L10							
L11							
L12							
L13							
L14							
L15							
L16							
L17							
L18							
L19							
L20							
Ln	T1_LnC1	T1_LnC2	T1_LnC3	T1_LnC4	T1_LnC5	T1_LnC6	T1_LnC7

OBS: No banco de dados esta tabela acima está codificada da seguinte forma: Tx_LyCz, onde “x”, “y” e “z” representam, respectivamente, “x”

o número da tabela, “y” o número das novas informações incluídas e “z” o número do campo de informações (tipo de familiar,vivo/morto,idade atual ou da morte,tipo do tumor,idade no diagnóstico ou tabagista). Desta forma, o Ly é a localização de uma nova linha e o Cz é a localização da coluna na tabela. Ex: T1_L3C2 - Tabela1 apresentando informações da linha 3 (y=3) da tabela de história familiar, e da 2ª coluna (C2), que representa o campo com informações de Vivo/Morto.

:::História de Tabagismo

Q49 - O(A) Sr.(a) fuma ou já fumou em média 1 cigarro, charuto ou cachimbo, diariamente, pelo menos por 1 ano?

Sim, ainda fuma Nunca fumou Somente no passado
(se parou de fumar há menos de 12 meses assinalar(sim, ainda fuma))

Gostaríamos que o(a) sr.(a) descrevesse os períodos de sua vida em que fumou cigarro, charuto ou cachimbo, as quantidades que fumou e outros detalhes. Por favor, tente lembrar as mudanças mais importantes quanto à quantidade e tipo de cigarro. Ignore as mudanças que ocorreram por períodos curtos(menos de 1 ano).

Nota para o entrevistador: Evite a superposição de anos para consumo do mesmo tipo de cigarro, por exemplo: utilize 30-40, 41-45 ao invés de 30-40, 40-45.

OBS: Segue as opções de preenchimento : Coloque os números em vermelho correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela anexada abaixo : **Tipo de Tabaco** : Cigarro : 01 Charuto : 02 Cachimbo : 03 Cigarro de palha: 04

Que tipo de tabaco o(a) sr.(a) fuma ou já fumou?

	C1	C2	C3	C4
T2	Tipo de Tabaco	Idade de Início	Idade que Parou	Nº por Dia
L1				

L2				
L3				
L4				
L5				
Ln	T2_LnC1	T2_LnC2	T2_LnC3	T2_LnC4

OBS: No banco de dados esta tabela acima está codificada da seguinte forma: Tx_LyCz, onde “x”, “y” e “z” representam,

respectivamente, “x”o número da tabela, “y” o número das novas informações incluídas e “z” o número do campo de informações (tipo de tabaco, idade de início, idade que parou, nº por dia). Desta forma, o **Ly** é a localização de uma nova linha e o **Cz** é a localização da coluna na tabela. Ex: T2_L3C2 - Tabela2 apresentando informações da linha 3 (y=3) da tabela de tabaco, e da 2ª coluna (C2), que representa o campo com informações de idade de início.

::.Hábitos de Bebida

Q50 - O(A) Sr(a) já tomou (ingeriu) bebidas alcoólicas pelo menos 1 vez por mês?

Sim, ainda bebe Nunca Só no passado

(se parou nos últimos 12 meses, a resposta é (sim ainda bebe)

Q51 - Quando o(a) Sr(a) costuma beber(ou bebia)?

Nas refeições Entre as refeições Aos finais de semana Ambos

Descreva os períodos de sua vida durante os quais o(a) tomou bebidas alcoólicas. Por favor, tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação a quantidade e tipo de bebida. Ignore quaisquer mudanças ocorridas durante curtos períodos de tempo (menos de 1 ano), ou bebidas consumidas ocasionalmente.

NOTA PARA O ENTREVISTADOR: Evite a superposição de anos de consumo de uma mesma bebida, por exemplo: utilize 30-40,41-45 ao invés de 30-40,40-45. perguntar separadamente para cada bebida. OBS. Destilados: uísque, conhaque, cachaça e vodca.

OBS: Segue as opções de preenchimento : Coloque os números em vermelho correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela anexada abaixo :

Bebida : Vinho : 01 Cerveja : 02 Destilados : 03

Unidade: Copo pequeno -50ml: 01 Copo médio -100ml: 02 Copo grande -250ml: 03 1/2 garrafa pequena ou lata - 330ml: 04

Garrafa 700-750ml : 05 Garrafa - 1L : 06

Por : Dia : 01 Semana : 02 Mês : 03

	C1	C2	C3	C4	C5	C6
T3	Bebida	Idade Início	Idade que Parou	Unidade	Unidade Consumidas	Por
L1						
L2						
L3						
L4						
L5						
Ln	T3_LnC1	T3_LnC2	T3_LnC3	T3_LnC4	T3_LnC5	T3_LnC6

OBS: No banco de dados esta tabela acima está codificada da seguinte forma: Tx_LyCz, onde “x”, “y” e “z” representam, respectivamente, “x”o número da tabela, “y” o número das novas informações incluídas e “z” o número do campo de informações (tipo de bebida, idade de início, idade que parou, unidade, unidade consumida e por). Desta forma, o **Ly** é a localização de uma nova linha e o **Cz** é a localização da coluna na tabela. Ex: T3_L3C4 - Tabela3 apresentando informações da linha 3 (y=3) da tabela de bebida, e da 4ª coluna (C4) que representa o campo com informações de unidade.

8 REFERÊNCIAS

Agudo A, Gonzalez CA, Marcos G, Sanz M, Saigi E, Verge J, Boleda M, Ortego J. Consumption of alcohol, coffee, and tobacco, and gastric cancer in Spain. *Cancer Causes Control*. 1992;3(2):137–43.

Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF, Rosenberg P, Correa P, Rabkin CS. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA*. 2010; 303(17):1723–8.

Aragones N, Izarzugaza MI, Ramos M, Chirlaque MD, Almar E, Martínez C. Trends in oesophago-gastric cancer incidence in Spain: analysis by subsite and histology. *Ann Oncol*. 2010; 21: Suppl 3: iii69–75.

Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F. Recent patterns in gastric cancer: A global overview. *Int J Cancer*. 2009;125(3):666–73.

Boffetta P, Pershagen G, Jöckel K, Forastiere F, Gaborieau V, Heinrich J, Jahn A, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Rösh F, Simonato F. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(8):697–701.

Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):149–56.

Bonequi P, Meneses-González F, Correa P, Rabkin CS, Camargo MC. Risk factors for gastric cancer in Latin America: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2013; 24(2):217–31.

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informação e Informática do SUS. *Sistema de informação sobre mortalidade: mortalidade proporcional por grupos de*

causas [base de dados na internet]. Brasília (DF): DATASUS, 2010. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.

Brasil. Ministério da Saúde. *VIGITEL 2015 - Vigilância de fatores de risco e Proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015a.

Brasil. Ministério da Saúde. *Pesquisa Nacional de Saúde*. Rio de Janeiro (RJ): Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2015b.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2016 - Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2016. p. 37–9.

Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume 1-The analysis of case-control studies. *IARC Sci Publ*. 1980;(32):5–338.

Brown LM. *Helicobacter pylori* epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283–97.

Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–9.

Chow WH, Swanson CA, Lissowska J, Groves FD, Sobin LH, Naiserowska-Guttmejer A, Radziszewski J, Regula J, Hsing AW, Jagannatha S, Zatonski W, Blot WJ. Risk of stomach cancer in relation to consumption of cigarettes, alcohol, tea and coffee in Warsaw, Poland. *Int J Cancer*. 1999;81(6):871–6.

Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(3):354–62.

De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancer attributable to infections in 2008: a review and synthetic

analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):607–15.

Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Palli D, Krogh, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Quirós JR, Sánchez-Cantalejo E, Navarro C, Guerra AB, Dorronsoro M, Khaw K, Allen NE, Key TJ, Bueno de Mesquita HB, Ros MM, Numans ME, Peeters PHM, Trichopoulou A, Naska A, Dilis V, Teucher B, Kaaks R, Boeing H, Shütze M, Regner S, Lindkvist B, Johansson I, Hallmans G, Overvad K, Egeberg R, Tjønneland A, Lund E, Weiderpass E, Braaten T, Romieu I, Ferrari P, Jenab M, Stenling R, Aune D, Norat T, Riboli E, González CA. Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(5):1266–75.

Engeland A, Andersen A, Haldorsen T, Tretli S. Smoking habits and risk of cancers other than lung cancer: 28 years follow-up of 26,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control.* 1996;7(5):497–506.

Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone R, Sollano J. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(3):351–65.

Fonseca LAM, Eluf-Neto J, Wunsch-Filho V. Tendências da mortalidade por câncer nas capitais dos estados do Brasil, 1980–2004. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(3):309–12.

Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol.* 2007;165(12):1424–33.

Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of

metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an openlabel, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9636):392–7.

Gajalakshmi CK, Shanta V. Lifestyle and risk of stomach cancer: a hospital based case-control study. *Int J Epidemiol*. 1996;25(6):1146–53.

Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Rish HA, Vaughan TL, Chow WH, Rotterdam H, West AB, Dubrow R, Stanford JL, Mayne ST, Farrow DC, Niwa S, Blot WJ, Fraumeni, Jr JF. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89(17):1277–84.

González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Siman H, Nyren O, Agren A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Allen N, Bingham S, Day N, Miller A, Nagel G, Boeing H, Overvad K, Tjonneland A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Peeters P, Numans M, Clavel-Chapelon F, Helen I, Agapitos E, Lund E, Fahey M, Saracci R, Kaaks R, Riboli E. Smoking and the risk of gastric cancer in the European investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2003;107(4):629-34.

Hamada GS, Kowalski LP, Nishimoto IN, Rodrigues JJG, Iriya K, Sasazuki S, Hanaoka T, Tsugane S. Risk factors for stomach cancer in Brazil (II): a case-control study among Japanese Brazilians in São Paulo. *Jpn J Clin Oncol*. 2002;32(8):284–90.

Hammond, EC. *Smoking in relation to the death rates of one million men and women*. Natl Cancer Inst. Monogr 1966;19:127–204.

Hashibe M, Brennan P, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang ZF,

Berthiller J, Boffetta P. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the International head and neck cancer epidemiology consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(10):777–89.

Hoshiyama Y, Sasaba T. A case–control study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption in Saitama Prefecture, Japan. *Cancer Causes Control.* 1992;3:441–448.

International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, volume 96. *Alcohol consumption and Ethyl Carbamate.* Lion, França: IARC; 2010.

International Agency for Research on Cancer. *GLOBOCAN 2012: Cancer incidence and mortality worldwide.* [base de dados na internet]. Lion, França: IARC; 2012a. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>

International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, volume 100B. *Biological Agents.* Lion, França: IARC; 2012b.

International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, volume 100E. *Personal habits and indoor combustions.* Lion, França: IARC; 2012c.

Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med.* 2005; 81(957):419–24.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Atlas de Mortalidade por Câncer.* [base de dados na internet]. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2015. Disponível em: <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade>.

Jacob CE. *Resultados da gastrectomia videolaparoscópica com linfadenectomia D2 no tratamento do câncer gástrico* [Livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Jarl J, Heckley G, Brummer J, Gerdtham U. Time characteristics of the effect of alcohol cessation on the risk of stomach cancer —a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2013;13:600.

Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma — 2nd English edition —. *Gastric Cancer*. 1998;1(1):10–24.

Kabat GC, Ng SKC, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control*. 1993; 4(2):123–32.

Kahn, HA. The Dorn study of smoking and mortality among US veterans: Report of eight and one-half years of observation Natl Cancer Inst. Monogr 1966;19: 1–125.

Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975–1989. *Br J Cancer*. 2001;84(3):400–5.

Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(1):1–9.

Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008;19(7):689–701.

Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Alcoholic beverage consumption and gastric cancer risk: a prospective population-based study in women. *Int J Cancer*. 2007; 120(2):373–7.

La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F. Cancer mortality in Europe, 2002–2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol*. 2010;21(6):1323–60.

Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinomas: an attempt at histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31–49.

Laurén PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trends study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer.* 1993;71(10):2926–33.

Liberatos P, Link BG, Kelsey JL. The measurement of social class in epidemiology. *Epidemiol Ver.* 1988;10:87–121.

Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Wisenberger DJ, Laird PW, Lynch CF, Anderson KE, French AJ, Haile RW, Harnack LJ, Potter JD, Slager SL, Smyrk TC, Thiboeau SN, Cerhan JR, Limburg PJ. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(14):1012-22.

Lindblad M, Rodriguez LA, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control.* 2005;16(3):285–94.

López-Carrillo L, López-Cervantes M, Ramírez-Espitia A, Rueda C, Fernandez-Ortega C, Orozco-Rivadeneira S. Alcohol consumption and gastric cancer in Mexico. *Cad Saude Publica.* 1998;14: Suppl 3,25–32.

Magalhães LP, Oshima CTF, Souza LG, Lima JM, Carvalho L, Forones NM. Variação de peso, grau de escolaridade, saneamento básico, etilismo, tabagismo e hábito alimentar progresso em pacientes com câncer de estômago. *Arq gastroenterol.* 2008;45(2):111–6.

McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(11):664-74.

Mendes JDV, Cecílio MAPM. Tendências Regionais da mortalidade por câncer no Estado de São Paulo 2000 a 2010. *BEPA*. 2012; 9(104): 24–25. Disponível em http://www.saude.sp.gov.br/resources/ccd/homepage/bepa/2012/edicao_104.pdf.

Moy KA, Fan Y, Wang R, Gao Y, Yu MC, Yuan J. Alcohol and Tobacco use in relation to gastric cancer: a prospective study of men in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(9):2287–97.

Muñoz SE, Ferraroni M, La Vecchia C, Decarli A. Gastric cancer risk factors in subjects with family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6(2):137–140.

Nishimoto IN, Kowalski LP, Hamada GS, Rodrigues JJG, Iriya K, Sasazuki S, Hanaoka T, Tsugane S. Risk factors for stomach cancer in Brazil (I): a case-control study among non-Japanese Brazilians in São Paulo. *Jpn J Clin Oncol*. 2002;32(8):277–83.

Nishino Y, Inoue M, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsugane S. Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(12):800–7.

Nomura A, Grove JS, Stemmermann GN, Severson RK. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption. *Cancer Res*. 1990;50(3):627–31.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74–108.

Organização Mundial da Saúde. *Global status report on alcohol and health*. Genebra, Suíça: OMS; 2014.

Ramos MFKP, Pereira MA, Yagi OK, Dias AR, Barchi LC, Jacob CE, Mucerino

DR, Lopasso FP, Mester M, Bresciani CJC, Oliveira RJ, Charruf AZ, Zilberstein B, Ribeiro Junior U, Ceconello I. Resultados cirúrgicos de pacientes submetidos a gastrectomia com linfadenectomia D1 por condições clínicas desfavoráveis. *Arq Gastroenterol.* 2016;53(Suppl):533 (Apresentado na XV Semana do Aparelho Digestivo, 2016, 28-31 de Outubro, Belo Horizonte).

Rehm J, Patra J, Popova S. Alcohol drinking cessation and its effect on esophageal and head and neck cancers: a pooled analysis. *Int J Cancer* 2007; 121(5): 1132-7.
Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking, alcohol consumption and subsequent gastric cancer risk by subsite and histologic type. *Int J Cancer.* 2002; 101(6):560–6.

Shimazu T, Tsuji I, Inoue M, Inoue M, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsugane S. Alcohol drinking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(1):8–25.

Sjodahl K, Lu Y, Nilsen TI, Ye W, Hveem K, Vatten L, Lagergren J. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2007;120(1):128–32.

Smyth EC, Capanu M, Janjigian YY, Kelsen DK, Coit D, Strong VE, Shah MA. Tobacco use is associated with increased recurrence and death from gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(7):2088–94.

Staszewski, J. Smoking and cancer of the alimentary tract in Poland. *Br J Cancer.* 1969;23(2):247–53.

Steevens J, Botterweck AAM, Dirx MJM, van den Brandt PA, Schouten LJ. Trends in incidence of oesophageal and stomach cancer subtypes in Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(6):669–78.

Sung NY, Choi KS, Park EC, Park K, Lee SY, Lee AK, Choi IJ, Jung KW, Won YJ, Shin HR. Smoking, alcohol and gastric cancer risk in Korean men: the National Health Insurance Corporation Study. *Br J Cancer*. 2007;97(5):700–4.

Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer*. 2004;90(1):128–34.

Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, La Vecchia C, Boffetta P. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*. 2012;23(1):28–36.

Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997;72(4):565–73.

Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(11):784–9.

United States. Department of Agriculture and Department of Health and Human Services. *Dietary guidelines for Americans, 2010*. 7th ed. Washington (DC): US Government Printing Office; 2011.

Uthman OA, Jadid E, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67(10):854–860.

Weisburg JH. Nutritional approach to cancer prevention with emphasis on vitamins, antioxidants and carotenoids. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(1):Suppl 226S–37S.

Wynder EL, Kmet J, Dungal N, Segi M. An epidemiological investigation of gastric cancer. *Cancer*. 1963;16:1461–96.

Wong H, Yau T. Molecular target therapies in advanced gastric cancer: does tumor histology matter? *The Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):15–31.

Wu H, Rusiecki JA, Zhu K, Potter J, Devesa SS. Stomach carcinoma incidence in the United States by histologic type and anatomic site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(7):1945–52.

Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus. *Cancer Causes Control*. 2001;12(8):721–32.

Wünsch-Filho V, Moncau JE. Mortalidade por câncer no Brasil 1980–1995: padrões regionais e tendências temporais. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(3):250–7.

Wünsch-Filho V, Eluf Neto J, Lotufo PA, Silva Jr WA, Zago MA. Epidemiological studies in the information and genomics era: experience of the Clinical Genome of Cancer Project in São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(4):545–53.

Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China. *World J Gastroenterol*. 2006;12(1):17–20.

Ye W, Ekström AM, Hansson LE, Bergström R, Nyrén O. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by sub-site and histologic type. *Int J Cancer*. 1999;83(2):223–9.

Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case-control study from Moscow Russia. *Cancer Causes Control*. 2000;11(4):363–71.

Zhang ZF, Kurtz RC, Sun M, Karpeh M, Yu G, Gargon N, Fein JS, Georgopoulos SK, Harlap S. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: medical conditions, tobacco, alcohol, and socioeconomic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(10):761–8.

APÊNDICES

Apêndice 1. Aprovação CAPPesq e CEP



HOSPITAL DAS CLÍNICAS

D A

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAIXA POSTAL, 3671

SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11/07/01, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa **n.º 222/01**, intitulado: "**Alterações genéticas do câncer de estômago e sua correlação com a clínica e patologia**", apresentado pelo(a) pesquisador(a) **Prof. Dr. Joaquim José Gama-Rodrigues**, do Departamento de Gastroenterologia, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CAPPesq, 11 de julho de 2001.


P/ **PROF. DR. JORGE KALIL FILHO**
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde n.º 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

São Paulo, 19 de maio de 2014.

Ilmos. Srs.

Pesquisador Responsável: Jose Eluf Neto

Pesquisador executante: Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos

Prezados pesquisadores,

Atendendo á solicitação V.Sa., a **Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP**, em sua 189ª Reunião Ordinária de 15 de maio de 2014, **analisou** a solicitação de aprovação do sub-projeto para fins de Mestrado – Departamento de Medicina Preventiva: Fatores associados ao risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico: estudo caso-controle. **Pesquisador Responsável: Jose Eluf Neto e Pesquisador executante: Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos**, oriundo do projeto intitulado: Alterações genéticas do câncer de estômago e sua correlação com a clínica e patologia. Nº **CAPPesq 222/01**.

Situação: Aprovado.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Paulo Herman
Presidente da Comissão Ético-Científica do
Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores associados ao risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico: estudo caso-controle

Pesquisador: José Eluf Neto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 33009014.0.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 778.858

Data da Relatoria: 03/09/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto retrospectivo que envolve tese de mestrado. Os autores utilizarão apenas dados de projeto já realizado anteriormente.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o risco de câncer gástrico associado a tabagismo, consumo de álcool e baixo nível de escolaridade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

não há riscos e os benefícios serão o conhecimento e informações geradas

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pendências respondidas e toda a documentação está de acordo

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo

Recomendações:

Não há

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 778.858

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não á

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado

SAO PAULO, 04 de Setembro de 2014

Assinado por:
Paulo Euripedes Marchiori
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

Apêndice 2. Apresentação 11º Congresso Mundial Câncer Gástrico, 2015, São Paulo

CERTIFICATE

Certificamos que o trabalho

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH GASTRIC CANCER DEVELOPMENT - CASE-CONTROL STUDY

dos autores: MARCUS FERNANDO KODAMA PERTILLE RAMOS; JOSE ELUF NETO; JULIANA YUKARI KODAIRA VISCONDI; BRUNO ZILBERSTEIN; CARLOS EDUARDO JACOB; ULYSSES RIBEIRO JÚNIOR; IVAN CECCONELLO, foi apresentado, na modalidade Apresentação Oral, no evento 11th International Gastric Cancer Congress ocorrido de 04 a 06 de junho de 2015 no WTC Sheraton em São Paulo/SP.
São Paulo, 06 de junho de 2015

Promoted by



Organised by



Bruno Zilberstein
Congress President

Antônio Carlos Weston
Secretary General

Carlos Eduardo Jacob
Treasurer

Paulo Kassab
Chairman Organizing Committee

Carlos Alberto Malheiros
Chairman Scientific Committee

Apêndice 3. Publicação nos Anais do 11º Congresso Mundial Câncer Gástrico. Ramos MFKP, Eluf-Neto J, Viscondi JYK, Zilberstein B, Jacob CE, Ribeiro-Junior U, Ceconello I . Riskfactorsassociatedwithgastric câncer development— a case-controlstudy [abstract]. ArqBrasCirDig 2015; 28(Suppl 3): 38

ISSN 0102-6720

ABCD

ARQUIVOS BRASILEIROS DE CIRURGIA DIGESTIVA
BRAZILIAN ARCHIVES OF DIGESTIVE SURGERY

11TH IGCC
2015
INTERNATIONAL GASTRIC
CANCER CONGRESS
SAO PAULO | BRAZIL
JUNE 04-05th 2015
WTO Exports Center

Volume 28 - Suplemento 3 - 2015

Orgão Oficial
Official Organ

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CÂNCER GÁSTRICO

INTERNATIONAL GASTRIC CANCER ASSOCIATION

COLÉGIO BRASILEIRO de CIRURGIA DIGESTIVA

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA

CAPÍTULO BRASILEIRO DA INTERNATIONAL HEPATO-PANCREATO-BILIARY ASSOCIATION

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA E ROBÓTICA

GRUPO DE ESTUDO DAS DOENÇAS DO PÂNCREAS

SJR
Journal & Country Rank

SCOPUS

PubMed
Medline

SciELO

LILACS

Associação Brasileira de Câncer Gastrico

IGCA

Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva

Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica

Capítulo Brasileiro da International Hepato-Pancreato-Biliary Association

Sociedade Brasileira de Cirurgia Minimamente Invasiva e Robótica

Grupo de Estudo das Doenças do Pâncreas

www.revistaabcd.com.br

Apresentação Oral - Epidemiology - Gastric Cancer in the world
 Andrew Sporle, Li Elson-Lockmann, Pary Gullford, Chris Haklam, Michelle Gray, Tracy Whangan, Neil Pearce, Jonathan Kowk. **GASTRIC CANCER IN MAORI - INITIAL RESULTS FROM A FIVE YEAR NATIONAL CASE-CONTROL STUDY.** ABCD Arq Bras Cir Dig 2015;28(Supl. 3): 38

Stomach cancer has one of the largest ethnic inequalities of any cancer site in the New Zealand population with rates amongst the Indigenous Maori population being up to five times those of non-Māori in the late 1990s. Stomach cancer also shows a strong socio-economic gradient for both incidence and mortality. Lifestyle factors, physiological factors, genetic factors and gene-environment interactions have all been identified as potential risk factors for the development of stomach cancer; but the relative contributions of these risk factors to stomach cancer in Māori are not well understood. A relatively high rate of Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC) is suspected as this was the population in which the CDH-1 gene was first described, however there has never been a prevalence study of either HDGC or CDH-1 amongst the Maori population. This paper presents the initial results of a five-year national case-control study of stomach cancer for the years 2008-2012. The study involved review of cancer registry and pathology reports for all cases during this time period as well as interviews and blood specimens from those patients well enough to participate. The control group consisted of Maori adults selected from the electoral roll, with this group also being interviewed and providing a blood sample. The initial results to be presented will include incidence of gastric cancer (not HDGC) and CDH-1, and age of onset in the Maori population, as well as associations with family cancer history, current lifestyle factors, early life socioeconomic factors including smoking and diet, biometric variables and concurrent health issues. This will be the first time these results have been presented outside of New Zealand.

SIM CONFLITOS DE INTERESSE

Apresentação Oral - Epidemiology - Gastric Cancer in the world
 Dr RAAD ALMUDICI. **GASTRIC CANCER IN OMAN: UNUSUAL ENCOUNTERS OF A PREVALENT DISEASE: A CASE SERIES.** ABCD Arq Bras Cir Dig 2015;28(Supl. 3): 38

Introduction: Gastric cancer is the number one killer among cancers affecting males in Oman, with an age-standardized incidence of 123/100,000. The prevalence is among the highest in the Middle East. H. pylori infection, salted fish consumption at sea-side towns and genetic studies in certain ethnic groups and families is implicated. The Royal Hospital of Muscat is the biggest referral centre in the country. Its Upper GI unit was established in 2010. Objective: Among 85 gastric cancer patients operated between 2010 and 2014, this aims to highlight three surgical patients with the combined challenge of delayed presentation and rare histopathological diagnosis. Case series: Case 1: Neuroendocrine tumour. 63 years male. Diabetic with renal dysfunction presented with chronic dyspepsia. Endoscopy showed an ulcerative gastric body mass. He underwent in Oct 2012 an R0 laparoscopic assisted total gastrectomy. Histology showed a Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma, grade 3, pT4N0 with metastasis in 2 or 36 lymph nodes. He remains alive, though a recent chest CT scan showed liver metastasis. Case 2: Choriocarcinoma. 56 year male presented with hematemesis. Endoscopy showed a fungating high-lear curve mass. He underwent an R0 Open near total gastrectomy. pT4N0 with 2/37 nodes involved. Histology showed poorly differentiated adenocarcinoma -choriocarcinoma-like variant. Hec2 3+ positive. Htt-b-HCG was negative. He is currently receiving his third cycle of chemotherapy. Case 3: Mixed chronic lymphoma and Adenocarcinoma. 85 years male presented in 2012 with chronic dyspepsia. Endoscopy in a reputed private centre showed atypical gastric ulcer and features of Non-Hodgkin's lymphoma. He received and improved on anti-H.Pylori regimen. He presented again 3 years later with recent vomiting from a new antral mass. He underwent an R0 laparoscopic subtotal gastrectomy. pT4N0 with 1/37 nodes/histology was poorly differentiated adenocarcinoma. He currently is receiving adjuvant chemotherapy. Conclusion: Over the recent past, improvement in diagnostic, better awareness and an actual increase in cancer incidence has meant unusual cases of cancer were seen more frequently in Oman. This analysis sheds a light on our dual challenge of attempting to offer the standard of care while managing both surgically advanced disease and unusual pathological entities.

SIM CONFLITOS DE INTERESSE

Apresentação Oral - Epidemiology - Gastric Cancer in the world
 Alexius Fernando Kodera, Penfile Simoes, Ivan Eufrazio, Juliana Nikiel, Kodera Vinicius, Bruno Zilberstein, Carlos Eduardo Jacob, Ulysses Ribeiro Junior, Ivan Carrozzello. **RISK FACTORS ASSOCIATED WITH GASTRIC CANCER DEVELOPMENT - CASE-CONTROL STUDY.** ABCD Arq Bras Cir Dig 2015;28(Supl. 3): 38

Introduction: Gastric cancer still the fourth most common cancer in the world despite the recent decrease in incidence. Factors associated with the development include smoking, alcoholism, diet and H. pylori infection. Objective: Analyze the risk of gastric cancer development associated with alcohol drinking, smoking and level of education in a Brazilian population. Methods: This is a case-control study and part of a larger project named Clinical Cancer Genome. This project involves epidemiological risk factors analysis, gene expression profiles and the possible association with nine types of cancer. Cases and controls were interviewed with a standardized questionnaire application and the information obtained included sociodemographic data, smoking and alcohol consumption. Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. Results: 246 cases of gastric adenocarcinoma were included. These patients were selected during a 6 years period and underwent partial or total gastrectomy. 499 control subjects were selected with diagnosis distributed by various categories of CT/D10. The age of cases ranged from 21 to 91 years, with a mean of 62 years, while among the controls aged between 21-96 years with a mean of 58 years. The level of education was lower in cases than in controls. The proportion of cases (46%) who did not attend school was greater than in the control group (4%). Similarly, there was a lower proportion of individuals with high school and university graduation among the cases. Smoking was associated with a lower risk of gastric cancer in all education levels analyzed with significant OR and CI. University level of education had OR of 0.20 (CI 0.08 - 0.46). More than half of the controls (55%), compared to 16% of cases had never smoked at least one cigarette, cigar or pipe per day for at least one year. It was observed that smokers have an increased risk of gastric cancer, slightly higher in current smokers (OR: 2.69; CI: 1.34 - 4.16) than in former smokers (OR: 2.36; CI: 1.01 - 5.44). Apparently the risk of gastric cancer increases with the number of pack-years. Alcohol consumption was associated with increased risk of gastric cancer. Subjects who drank more than 120 grams/year of alcohol had an OR of 1.02 (CI: 1.25 - 5.25). However the risk does not increase consistently with alcohol consumption in gram-years. Conclusion: Level of education, smoking and alcohol consumption were associated with increased risk of gastric cancer.

SIM CONFLITOS DE INTERESSE

Apresentação Oral - Epidemiology - Gastric Cancer in the world
 Marjan Tini, Daniel Kapetan, Abubakar El-Sady, Matt Dixon, Alyson Maher, Corwyn Rosewell, Lucy Healy, Ioanna Vasilakou-Efessiou, Calvin Law, Daniela Costobuc, Brandon Dagnovic, Juanita Colburn. **RISK FACTORS FOR POSITIVE RESECTION MARGINS IN GASTRIC ADENOCARCINOMA: A POPULATION-BASED ANALYSIS.** ABCD Arq Bras Cir Dig 2015;28(Supl. 3): 38

Background: Cure in gastric cancer is contingent upon complete resection, but the positive margin resection rates remain high in the West. We sought to determine the risk factors associated with positive resection margins. Methods: We conducted a province-wide chart review (115 institutions) and included, for this analysis, all patients with non-metastatic gastric adenocarcinoma (GA) who underwent a curative intent resection between April 1, 2005-March 31, 2008. Patients were excluded if they received neoadjuvant chemotherapy or radiation therapy, or were missing data on key variables pertaining to tumor staging and location. Multivariate logistic regression modeling was used to identify demographic, surgical, and clinicopathologic risk factors associated with positive resection margins on final pathology. Results: Out of 2604 GA patients, 1476 had an operation, of which, 504 had a resection, with 631 resections performed for curative intent. 650 patients satisfied the inclusion criteria for analysis with no missing data, and 171 (26%) of these included patients had a positive resection margin. Multivariate analysis revealed the following significant risk factors for positive resection margins on final pathology: positive nodal status (OR: 2.2; CI: 1.6-3.1), higher T-stage (OR: 5.0; CI: 3.3-6.9), signet cell histology (OR: 2.0; CI: 1.4-3.0), and proximal tumour location (OR: 2.7; CI: 1.9-3.7). Patient demographics, Lauren classification, tumour differentiation, or presence of peritoneal involvement type of resection, or gross margin distance were not significantly associated with positive resection margins. Conclusion: In this population-based study of the largest western cohort to date, predictors for positive resection margins in gastric cancer surgery were identified; these pertained mainly to tumour characteristics, as opposed to patient or operative factors.

SIM CONFLITOS DE INTERESSE

Apêndice 4. Apresentação no III Simpósio dos Pós-graduandos do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2015, São Paulo





CERTIFICADO



Certificamos para os devidos fins que **Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos** apresentou o trabalho “Fatores associados ao risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico - estudo caso-controlado” no **III Simpósio dos Pós-Graduandos do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (III SIMPREV-FMUSP)** na modalidade trabalho oral no dia 10 de dezembro de 2015.

São Paulo, 10 de Dezembro de 2015.


Comissão Organizadora do III SIMPREV
Departamento de Medicina Preventiva
Faculdade de Medicina - USP


Profa. Dra. Marcia Thereza Couto Falcão
Coordenadora docente do III SIMPREV
Departamento de Medicina Preventiva
Faculdade de Medicina - USP