

**AVALIAÇÃO DOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE
CÂNCER GÁSTRICO EM PACIENTES BRASILEIROS
E PERUANOS: ANÁLISE CLÍNICA E PATOLÓGICA**

JOSÉ EDUARDO NUÑEZ RODRIGUEZ

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Celso Abdon Lopes de Mello

Co-Orientadora: Dra. Maria Dirlei Begnami

São Paulo

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Núñez-Rodríguez, José Eduardo

Avaliação dos subtipos histológicos de câncer gástrico em pacientes brasileiros e peruanos: análise clínica e patológica / José Eduardo Núñez Rodríguez - São Paulo, 2019.

46p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Celso Abdon Lopes de Mello

Descritores: 1. Neoplasias Gástricas/terapia/Stomach Neoplasms/therapy. 2. Neoplasias por Tipo Histológico/Neoplasms by Histologic Type. 3. Terapêutica/Therapeutics. 4. Prognóstico/Prognosis. 5. Tratamento Farmacológico/Drug Therapy. 6. Radioterapia/Radiotherapy. 7. Técnicas de Laboratório Clínico/Clinical Laboratory Techniques.

DEDICATÓRIA

À minha família e aos meus pacientes.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Celso Abdon Lopes de Mello, médico oncologista do Hospital AC Camargo Cancer Center, meu orientador neste projeto. Obrigado por confiar em mim, pelos valiosos ensinamentos, pelo apoio profissional e pessoal, e pela sua sincera amizade.

À Dra. Paola Montenegro Beltran, médica oncologista do Grupo de Tumores Gastrointestinais do Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Lima, Perú, por toda a sua contribuição com este trabalho e por sua amizade ao longo dos anos desde a minha residência no INEN até hoje.

À Dra. Maria Dirlei Begnami, ex-médica patologista do Hospital AC Camargo Cancer Center, por sua contribuição com o projeto.

Ao Dr. Tiago Felismino, médico oncologista do Hospital AC Camargo Cancer Center, por contribuir com o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Dr. Daniel Enriquez Vera, médico oncologista do INEN e ex-colega da residência, pela amizade e valiosa contribuição.

À Rossana Mendoza Lopez, estatística do Centro Internacional de Pesquisa (CIPE) do AC Camargo Cancer Center, por sua valiosa ajuda nos cálculos estatísticos e sugestões neste trabalho.

À minha esposa Rosa, pelo apoio incondicional nos meus projetos, pelos conselhos nos momentos difíceis, e pela sua companhia, que fizeram todo o esforço valer a pena.

À minha mãe Gladys, pelo incentivo constante à minha superação, pelos conselhos e por seu apoio nas minhas conquistas na vida.

Aos meus pacientes, aos quais tive o privilégio e honor de conhecer e tratar durante estes anos no Peru e no Brasil.

E, por fim, a Deus, por sua proteção e infinito amor.

RESUMO

Nuñez-Rodriguez JE. **Avaliação dos subtipos histológicos de câncer gástrico em pacientes brasileiros e peruanos: análise clínica e patológica.** São Paulo; 2019. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: O câncer gástrico (CG) é a principal causa de morte por câncer no Peru e o terceiro entre os homens no Brasil. Portanto, é fundamental estudar fatores relacionados ao prognóstico e evolução de pacientes com CG em nosso continente. Nós visamos avaliar a eficácia do tratamento adjuvante para o CG com estágio clínico (EC) III nos pacientes destes dois países, e correlacioná-la com características clínicas e patológicas.

Métodos: Realizou-se uma análise retrospectiva de pacientes com CG EC III tratados com cirurgia e quimiorradioterapia. A quimiorradioterapia foi definido como o protocolo de MacDonald (INT-0116). O desfecho foi a sobrevida global (SG). **Resultados:** Foram analisados 150 pacientes com CG EC III. O subtipo difuso foi predominante (Brasil: 62,1%; Peru: 57,8%). Em um tempo de seguimento mediano de 26 meses, a SG mediana foi de 53 e 24 meses no Brasil e no Peru, respectivamente ($p=0,06$). Verificou-se diferença estatisticamente significativa na SG mediana na coorte de subtipo difuso (Brasil: 109 vs Peru: 21 meses; $p=0,029$). Na análise multivariada, a localização tumoral na transição esofagogástrica (TEG) foi um fator prognóstico independente associado a pior SG (TEG vs gástrico (não TEG); HR = 2,08, IC 95% 1,00-4.31; $p=0,048$). Não houve associação significativa entre país de origem, subtipo histológico, ou sexo e a sobrevida dos pacientes. **Conclusão:** Observamos que pacientes com subtipo difuso têm melhor sobrevida no Brasil em relação ao Peru, e que a localização do tumor em TEG é fator de pior prognóstico para SG. Futuras pesquisas em características moleculares do CG são necessárias para compreender

melhor a biologia desta doença em nosso continente e para desenvolver abordagens preventivas e terapêuticas potenciais.

Descritores: Neoplasias Gástricas/terapia. Neoplasias por Tipo Histológico. Terapêutica. Prognóstico. Tratamento Farmacológico. Radioterapia. Técnicas de Laboratório Clínico.

SUMMARY

Nuñez-Rodríguez JE. **[Evaluation of the histological subtypes of gastric cancer in brazilian and peruvian patients: clinical and pathological analysis]**. São Paulo, 2019. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Gastric cancer (GC) is the leading cause of cancer death in Peru, and the third one among men in Brazil. Therefore, it is fundamental to study factors related to the prognosis and evolution of patients with GC in our continent. We aimed to evaluate the efficacy of adjuvant treatment for Stage III GC in patients from these two countries, and correlate this with clinicopathological features. **Methods:** A retrospective analysis of stage III GC patients treated with surgery and chemoradiation was carried out. Chemoradiation was defined as MacDonald (INT-0116) protocol. Primary endpoint was overall survival (OS). **Results:** We analyzed 150 patients with stage III GC. Diffuse subtype was predominant (Brazil: 62.1%; Peru: 57.8%). In a median follow-up time of 26 months, the median OS was 53 and 24 months in Brazil and Peru respectively ($p=0.06$). We found statistically significant difference in median OS in the diffuse subtype cohort (Brazil: 109 vs Peru: 21 months; $p=0.029$). In multivariate analysis, tumor location in gastroesophageal junction (GEJ) was an independent prognostic factor associated with worst OS (GEJ vs gastric (non-GEJ); HR=2.08, 95% CI 1.00-4.31; $p=0.048$). There was no significant association between country of origin, histological subtype, gender and patient survival. **Conclusions:** We observed that patients with diffuse subtype have better survival in Brazil compared to Peru, and that tumor location is a prognostic factor for OS. Further research in molecular characteristics of GC is warranted to better understand the biology of this disease in our continent and to develop potential preventive and therapeutic approaches.

Key words: Stomach Neoplasms/ therapy. Neoplasms by Histologic Type. Therapeutics. Prognosis. Drug Therapy. Radiotherapy. Clinical Laboratory Techniques.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Seleção de Pacientes com CG EC III.....	18
Figura 2	Gráfico de SG de pacientes com CG EC III, estimado pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com o país de origem (Peru vs Brasil)	21
Figura 3	Gráfico de SG de pacientes com CG EC III, estimado pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com o subtipo histológico (Intestinal vs Difuso)	23
Figura 4	Gráfico de SG de pacientes com CG EC III subtipo histológico difuso, estimado pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com o país de origem (Peru vs Brasil).....	24
Figura 5	Gráfico de SG de pacientes com CG EC III subtipo histológico intestinal, estimado pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com o país de origem (Peru vs Brasil).....	25
Figura 6	Gráfico de SG de pacientes com CG EC III de localização gástrica (não TEG), estimado pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com o país de origem (Peru vs Brasil).....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características da população (N = 150).....	20
Tabela 2	Análise univariada para avaliar a relação das variáveis clínicas e patológicas com SG	27
Tabela 3	Análise multivariada para avaliar a relação das variáveis clínicas e patológicas com SG	27

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluorouracila
BSC	Melhor cuidado de suporte
CG	Câncer gástrico
CIN	Instabilidade cromossômica
EBV	Epstein-Barr virus
EC	Estádio clínico
ERBB2	Human epidermal growth factor receptor 2
FISH	Hibridização in situ por fluorescência
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplasicas
JAK2	Janus kinase 2
LA	América Latina
MSI	Instabilidade de microssatélites
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PD-L2	Programmed death-ligand 2
PIK3	Fosfatidilinositol-3-quinase
TCGA	Projeto Cancer Genome Atlas
TEG	Transição esofagogástrica

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia do Câncer Gástrico	2
1.2	Etiologia do Câncer Gástrico	3
1.3	Classificação Histológica	4
1.4	Classificação Molecular	4
1.5	Tratamento	5
1.6	Justificativa	7
2	OBJETIVOS	9
3	MATERIAL E MÉTODOS	11
3.1	Desenho do Estudo	12
3.2	Seleção de Pacientes	13
3.3	Crerários de Elegibilidade	13
3.4	Variáveis Epidemiológicas e Histopatológicas.....	14
3.5	Considerações Estatísticas	14
3.5.1	Plano de Análise.....	14
3.5.2	Amostra	15
3.6	Considerações Éticas	16
4	RESULTADOS	17
4.1	Características Clínicas	19
4.2	Análise de Sobrevida das duas Populações Estudadas.....	20
4.3	Associação entre Características da População e Desfechos de Sobrevida	22
4.4	Análises Univariadas e Multivariadas	26
5	DISCUSSÃO	28

6	CONCLUSÃO	36
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

ANEXO

Anexo 1 Artigo Submetido

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER GÁSTRICO

Mais de 70% dos casos de câncer gástrico (CG) ocorrem em países em desenvolvimento e a América Latina (LA) tem uma das maiores cargas globais desta doença. De fato, a relação mortalidade/incidência na LA supera 0,8, uma das maiores do mundo (FERLAY et al. 2019). Embora a incidência global de CG na LA seja menor do que na Ásia, a carga de mortalidade é maior (BALAKRISHNAN et al. 2017). As estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) no Brasil para o biênio 2018-2019 mostram que o CG foi o quarto câncer mais frequente em homens e o quinto em mulheres (incidência estimada de 13,1/100.000 homens e 7,3/100.000 em mulheres (Ministério da Saúde 2018). No Peru, de um total de 109.914 casos relatados no período 2006-2011, o CG foi o segundo mais comum (11,1%) (Ministerio de Salud del Perú 2013). Altas taxas de mortalidade estão presentes em ambos os sexos na América do Sul (FERLAY et al. 2019). No Brasil, o CG é a terceira causa de morte por câncer entre os homens e a quinta entre as mulheres (a mortalidade ajustada em 2017 foi de 9,6/100.000 para homens e de 4,3/100.000 para mulheres) (Ministério da Saúde 2017). No caso do Peru, o CG é a principal causa de morte por câncer em ambos os sexos, com uma taxa de mortalidade específica de 17,1/100.000 habitantes, de acordo com o último relatório nacional de

mortalidade de 2015 (Ministerio de Salud del Perú 2018). Essas diferenças na incidência de CG em todo o mundo e dentro do nosso próprio continente podem ser devidas a fatores ambientais ou à presença de variantes genéticas de suscetibilidade que são mais comuns em populações com alta incidência da doença, a identificação desses fatores ainda é difícil e pouco explorada em nossa realidade.

1.2 ETIOLOGIA DO CG

A etiologia do CG pode muitas vezes ser multifatorial, envolvendo tanto a predisposição hereditária e fatores ambientais (CORREA 1992). Os fatores ambientais envolvidos no desenvolvimento do câncer gástrico incluem: Dieta, infecção por *Helicobacter pylori* (HP), infecção por Epstein-Barr virus (EBV), cirurgia gástrica previa, exposição à radiação, etilismo e tabagismo; e fatores não modificáveis como: anemia perniciosa, grupo sanguíneo A, polimorfismos e síndromes hereditárias. As variações regionais na incidência de CG em parte refletem diferenças de hábitos alimentares, ingestão de sal, de prevalência da infecção por HP, fatores do hospedeiro, bem como fatores de virulência do HP (PARKIN 2006; FOCK e ANG 2010). Como mostrado no estudo EUROGAST, a prevalência do HP e a incidência de câncer gástrico têm uma estreita correlação (EUROGAST 1993). No entanto, diferenças na biologia tumoral como a expressão de E-Caderina e o status de Instabilidade de Microssatélites nos tumores gástricos tem também sido propostas como potenciais explicações para as

disparidades geográficas e raciais observadas na incidência e sobrevida (THEUER et al. 2006, 2002, 2000).

A localização anatômica do CG mudou nos últimos anos: cânceres distais que anteriormente predominavam tornaram-se menos frequentes, enquanto adenocarcinomas da transição esofagogástrica (TEG) têm aumentado. Isto tem sido atribuído à diminuição das taxas de infecção crônica por HP e aumento da incidência de refluxo gastroesofágico e obesidade (KITADAI et al. 2003; ZHOU et al. 2010; WONG e YAU 2013).

1.3 CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

O CG é uma doença altamente heterogênea. A grande maioria dos casos apresentam-se como adenocarcinomas e são classificados em três subtipos histológicos com base na classificação de Lauren: a) tipo Intestinal, com um padrão glandular bem definido; b) tipo Difuso, infiltrativo, caracterizado pela menor coesão celular; e c) tipo Misto, que exhibe características intermediárias entre os dois grupos acima mencionados (FUCHS e MAYER 1995).

1.4 CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR

Nos últimos anos, várias classificações genômicas ou moleculares têm sido propostas tentando explicar a heterogeneidade em termos de localização anatômica, epidemiologia, prognóstico e resposta ao tratamento.

O projeto Cancer Genome Atlas (TCGA) realizou uma caracterização molecular de adenocarcinomas gástricos de 295 tumores diagnosticados nos países ocidentais, usando diferentes métodos incluindo sequenciamento de todo o exoma (BASS et al. 2014). Desta forma, foi proposta uma classificação molecular dividindo o CG em 4 subtipos: tumores positivos para EBV (9%), tumores com instabilidade de microssatélites (MSI) (22%), tumores genómicamente estáveis (20%) e tumores com instabilidade cromossômica (CIN) (50%). Os tumores positivos para o EBV caracterizaram-se por mutações em fosfatidilinositol-3-quinase (PIK3), amplificação de JAK2, expressão de PD-L1 e PD-L2, e a maioria dos pacientes eram do sexo masculino (81%). Tumores MSI mostraram taxas de mutação elevadas, incluindo alterações acionáveis. Os tumores Genómicamente estáveis foram diagnosticados em um estágio inicial e o subtipo histológico difuso foi o mais frequente (73%). Os tumores com CIN foram frequentemente localizados na TEG (65%), e mostraram aneuploidia acentuada e amplificação focal de receptores de tirosina-quinase.

1.5 TRATAMENTO

O tratamento padrão do CG localizado ou localmente avançado ressecável é a ressecção cirúrgica mais linfadenectomia D2 associada à terapia adjuvante, com exceção do estágio IA, que é tratado com cirurgia isoladamente (SONGUN et al. 2010). As opções para tratamento adjuvante incluem, atualmente, quimiorradioterapia adjuvante (SMALLEY et al. 2012;

PARK et al. 2015), quimioterapia peri-operatória (CUNNINGHAM et al. 2006; AL-BATRAN et al. 2018) e quimioterapia adjuvante (SASAKO et al. 2011; NOH et al. 2014), e todas essas opções têm demonstrado conferir um benefício de sobrevida. No entanto, terapias-alvo não mostraram um benefício de sobrevida como tratamento adjuvante para câncer gástrico. Ensaio de fase II em curso estão avaliando a combinação de capecitabina, oxaliplatina e trastuzumab no cenário neoadjuvante e adjuvante de pacientes com CG HER2 positivo (clinicaltrials.gov NCT01748773, NCT01130337).

O tratamento do CG localmente avançado irresssecável ou metastático é baseada predominantemente na terapia sistêmica. A pedra angular do tratamento sistêmico da doença avançada não mudou significativamente desde a década de 2000 e continua a ser baseado em uma combinação de platina/fluoropirimidina (LACAVE et al. 2000), com a adição opcional de antraciclinas (CUNNINGHAM et al. 2008) ou docetaxel (VAN CUTSEM et al. 2006) à terapia dupla. Como já mencionado, o grande avanço na terapia de primeira linha do câncer gástrico foi a adição de trastuzumab para o tratamento de pacientes HER2 positivo, o que resultou em uma redução de 35% no risco de morte em pacientes portadores de tumores HER2 3+ por imuno-histoquímica ou tumores com amplificação ERBB2 por hibridação in situ fluorescente (FISH) (BANG et al. 2010). Há poucos anos, foi demonstrado o benefício da terapia de segunda linha associada a melhor cuidado de suporte (BSC). Paclitaxel (HIRONAKA et al. 2013), docetaxel (FORD et al. 2014), ou irinotecan (HIRONAKA et al. 2013) são opções após

falha à platina e fluoropirimidina. O segundo anticorpo monoclonal incorporado no arsenal terapêutico de CG avançado foi ramucirumab, um anticorpo monoclonal que inibe o receptor do fator de crescimento endotelial vascular-2 (VEGFR-2). Este anticorpo monoclonal melhorou a sobrevida global em comparação com BSC (FUCHS et al. 2014), e também conferiu benefício quando adicionado ao paclitaxel como terapia de segunda linha (WILKE et al. 2014).

1.6 JUSTIFICATIVA

Existem disparidades na incidência e nos resultados do tratamento de câncer gástrico entre os pacientes de diversas partes do mundo. Os estudos tem repetidamente demonstrado que os pacientes asiáticos com CG têm melhor sobrevida em comparação com outros grupos étnicos e raciais (KAMANGAR et al. 2006; KIM et al. 2010).

Esta disparidade de sobrevida quando visto em um contexto mais amplo entre países Orientais e Ocidentais tem sido atribuída em grande parte à técnica cirúrgica e extensão da linfadenectomia (WU et al. 2006). No entanto, como visto anteriormente, estudos mostram que outros fatores como diferenças na biologia tumoral e etiologias infecciosas, influenciam essas disparidades geográficas e raciais em graus variáveis (EUROGAST 1993; THEUER et al. 2006, 2002, 2000; PARKIN 2006; FOCK e ANG 2010). Nesses estudos, infelizmente, a representação dos pacientes provenientes de LA é pequena.

Na LA, o diagnóstico de CG em estádios mais avançados certamente também impacta na sobrevida. Somente perto de 20% dos casos de CG na LA são diagnosticados em estágio clínico (EC) I/II e mais de 50% em EC III e IV. O oposto acontece na Ásia, onde a maioria dos casos é diagnosticada em EC I e II (TER-OVANESOV et al. 2013).

Embora o CG seja uma doença muito incidente e com alta mortalidade em países em desenvolvimento, como o Brasil e o Peru, há uma falta de dados de desfechos de sobrevida precisos em nosso continente. A maioria dos dados vem de relatórios de centro único e não reflete a carga nacional da doença. Na população desses dois países, a miscigenação racial é alta, mas há diferenças na proporção de ascendência de origem asiática, caucasiana, africana e indígena nas populações que os conformam; isso, juntamente com outras diferenças na biologia tumoral, etiologias infecciosas e fatores socioeconômicos podem explicar as disparidades na incidência e prognóstico do CG (GOSS et al. 2013).

Desta forma, nós formulamos a hipótese de que haveria diferença nos desfechos de sobrevida numa população com CG com EC similar submetidas a um mesmo tipo de tratamento porém provenientes de dois centros de tratamento de câncer da América do Sul: do Brasil e do Peru. Nós descrevemos características clínicas e patológicas comparando os resultados para servir de base para a geração de hipóteses que possam contribuir para o melhor conhecimento, prevenção e tratamento desta doença em nosso continente.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- I. Descrever e comparar, de forma retrospectiva, as características clínicas e patológicas dos pacientes com CG em EC III tratados com cirurgia curativa e quimiorradioterapia nos pacientes brasileiros e peruanos.
- II. Avaliar a influência destas características na sobrevida global nos dois grupos de pacientes.
- III. Comparar o desfecho (sobrevida global) entre os dois grupos de pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Realizou-se um estudo retrospectivo e exploratório de características clínicas e patológicas em pacientes peruanos e brasileiros com CG EC III tratados com cirurgia curativa e quimiorradioterapia.

O desfecho de sobrevida foi comparado entre as populações compostas por indivíduos peruanos e brasileiros avaliando a influência destas características clínicas e patológicas.

Em relação ao tipo de cirurgia, todos os pacientes foram submetidos a gastrectomia e linfadenectomia D2.

Referente ao esquema quimiorradioterápico utilizado, conforme literatura apresentada acima, todos os pacientes receberam o esquema MacDonald (INT-0116) da seguinte forma: 1 ciclo de Ácido folínico, 20 mg/m² EV, em bolus, seguido de 5-Fluorouracila (5-FU), 425 mg/m² EV, em bolus, ambos do D1 ao D5; a partir do D28, RT com 4.500 cGy por 5 semanas, combinada a Ácido folínico, 20 mg/m² EV, em bolus, seguidos de 5-FU, 400 mg/m² EV, em bolus, ambos por 4 dias na semana 1 de RT e por 3 dias na semana 5 de RT; 1 mês após o fim da RT, foram administrados 2 ciclos adicionais de Ácido folínico, 20 mg/m² EV, em bolus, seguidos de 5-FU, 425 mg/m² EV, em bolus, ambos do D1 ao D5, a cada 4 semanas.

3.2 SELEÇÃO DE PACIENTES

Os pacientes incluídos no estudo foram selecionados através de lista administrativa. Todas as análises foram feitas retrospectivamente.

Os pacientes foram recrutados de dois centros: A.C.Camargo Cancer Center em São Paulo, Brasil, um dos maiores centros oncológicos do Brasil; e o Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) em Lima, Peru, o maior centro oncológico de referência do Peru.

O estudo ficou isento da aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram elegíveis todos os pacientes que preencheram os critérios abaixo:

1. Idade acima de 18 anos
2. Diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de estômago ou TEG.
3. Doença em EC III, definido pela AJCC 7^a edição.
4. Ter recebido tratamento padrão com gastrectomia e linfadenectomia D2 seguido de quimiorradioterapia adjuvante nos moldes do esquema MacDonald (INT-0116).

3.4 VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS

Foram obtidos a partir da revisão do prontuário e correspondem a:

1. Dados demográficos: idade, sexo, país de origem
2. Tipo de tratamento realizado (cirurgia, terapias adjuvantes).
3. Estadiamento patológico (TNM).
4. Seguimento clínico: a partir da data da cirurgia até a data do óbito ou da última consulta.
5. Características histopatológicas do tumor: localização, tamanho, classificação histológica de Lauren, comprometimento de linfonodos.

3.5 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS

3.5.1 Plano de Análise

Os dados referentes ao levantamento de prontuários nos dois centros foram associados em tabela Excel 2010 e transportados para o software Statistical Package for Social Science (SPSS), versão 20.0.

Os dados demográficos da população estudada e demais variáveis foram analisados através do uso de técnicas de estatística descritiva, com cálculo de medidas como média, mediana e desvios padrão (variáveis quantitativas) ou de frequências e porcentagens (variáveis qualitativas). Estas variáveis foram comparadas nos dois grupos avaliados (Peru e Brasil) através do teste T de amostras independentes para variáveis contínuas e

teste chi-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher para variáveis categóricas, conforme apropriado.

As curvas de SG foram estimadas através do método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log-rank entre os grupos (Brasil e Peru), bem como entre os pacientes com subtipo difuso e intestinal, primário gástrico e TEG, por cada país de origem.

A depender das frequências e resultados que seriam encontrados, foram planejadas análises univariadas e multivariadas de Cox para avaliar a influência prognóstica das características clínicas e patológicas em SG. As variáveis que foram estatisticamente significantes na análise univariada bem como as que tiveram $p < 0,70$ mas não atingiram o nível de significância de $p < 0,05$ foram incluídos para análise multivariada pelo modelo de risco proporcional de Cox.

Para a conclusão das análises estatísticas, consideramos o nível de significância estatística de 5%.

3.5.2 Amostra

Nosso estudo teve amostragem por conveniência, a amostra foi selecionada por meio de coleta retrospectiva de dados de pacientes consecutivos por meio de lista administrativa dos dois centros participantes.

3.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi previamente aprovado pela Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente - Hospital A. C. Camargo Cancer Center (n° de aprovação 2283/16) e pelo Comitê Revisor de Protocolos del Departamento de Investigacion do Instituto Nacional de Enfermedades Neoplasticas (n° de aprovação INEN 16/74). Este estudo não recebeu apoio financeiro.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

No período de fevereiro de 2002 a dezembro de 2012, identificamos 184 pacientes com diagnóstico de CG estágio I-III tratados com cirurgia curativa e quimiorradioterapia no A.C.Camargo Cancer Center e no INEN. Todos esses pacientes foram avaliados para elegibilidade.

Dos 184 pacientes, 150 corresponderam aos critérios de inclusão deste estudo. Curiosamente, os pacientes do estágio I-II só estavam presentes no Brasil. Dos 150 pacientes, 35 foram tratados no A.C.Camargo Cancer Center e 115 no INEN.

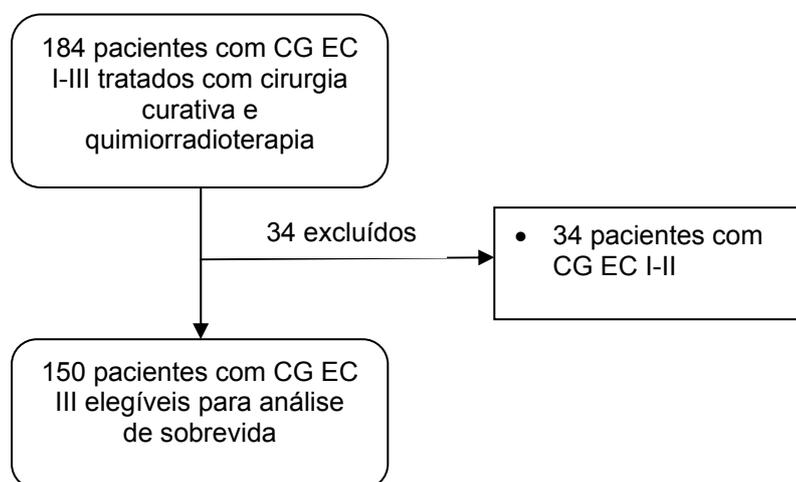


Figura 1 - Seleção de Pacientes com CG EC III

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

No grupo dos pacientes brasileiros (A.C.Camargo Cancer Center), 57,1% (N=20) eram do sexo masculino e 80% (N=20) tinham idade acima de 40 anos. A maioria dos casos correspondeu a primário gástrico (N=32/ 91,4%) e o subtipo histológico predominante foi o difuso (N=18/ 62,1%).

No grupo dos pacientes peruanos (INEN), 56,5% (N=65) eram do sexo masculino e 81,7% (N=94) tinham idade acima de 40 anos. A maioria dos casos também correspondeu a primário gástrico (N=104/ 90,4%) e o subtipo histológico predominante igualmente foi o difuso (N=48/ 57,8%).

Quando comparadas as frequências das características clínicas e patológicas não se encontrou diferença significativa entre os dois grupos conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Características da população (N = 150)

Variável	No. Pacientes (%)			p-valor
	Total	Peru	Brasil	
Sexo				
Feminino	65 (43.3)	50 (43.5)	15 (42.9)	0.94
Masculino	85 (56.7)	65 (56.5)	20 (57.1)	
Idade, a				
≤ 40	28 (18.7)	21 (18.3)	7 (20)	0.82
> 40	122 (81.3)	94 (81.7)	28 (80)	
Localização				
TEG	14 (9.3)	11 (9.6)	3 (8.6)	0.86
Gástrico	136 (90.7)	104 (90.4)	32 (91.4)	
Subtipo histológico				
Intestinal	46 (41.1)	35 (42.2)	11 (37.9)	0.69
Difuso	66 (58.9)	48 (57.8)	18 (62.1)	
Tempo de seguimento, m				
Mediana	26 (2-143)	24 (2-108)	33 (2-143)	0.38

TEG: Transição esofagogástrica; m: meses; a: anos

4.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA NAS DUAS POPULAÇÕES ESTUDADAS

O tempo de seguimento mediano dos pacientes peruanos foi de 24 meses (2 - 108 meses) e dos pacientes brasileiros foi de 33 meses (2 - 143 meses).

A sobrevida mediana no grupo peruano (N=115) foi de 24 meses, enquanto no grupo brasileiro (N=35) foi de 53 meses, porém esta diferença numérica não apresentou significância estatística (p=0,062) - Figura 2.

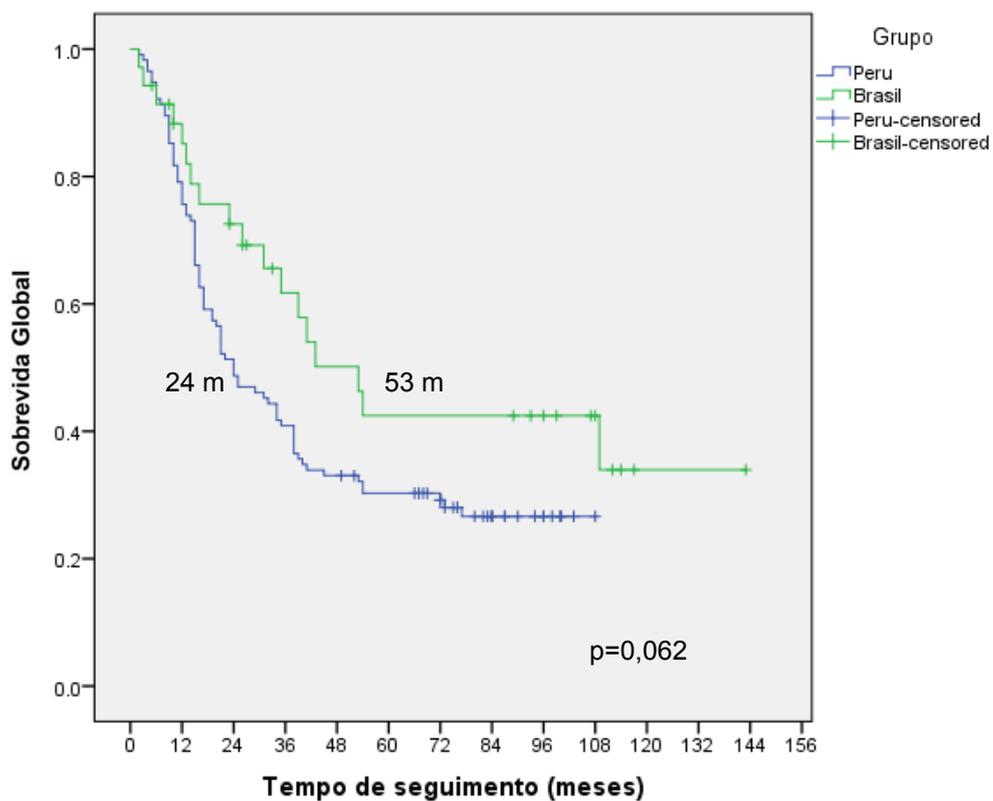


Figura 2 - Gráfico de SG de pacientes com CG EC III, estimado pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com o país de origem (Peru vs Brasil). Diferenças entre as curvas foram avaliadas pelo método de log-rank. m: meses.

4.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO E DESFECHOS DE SOBREVIDA

A sobrevida mediana no grupo de pacientes com subtipo histológico intestinal (N=46) foi de 39 meses, enquanto no grupo difuso (N=66) foi de 29 meses, esta diferença numérica não apresentou significância estatística ($p=0,675$) - Figura 3.

Quando separamos as análises de sobrevida de acordo a subtipo histológico por país, no subtipo difuso os pacientes brasileiros (N=18) tiveram uma SG de 109 meses, enquanto os pacientes peruanos (N=48) tiveram uma SG de 21 meses, esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,029$) - Figura 4. No subtipo intestinal a SG nos pacientes brasileiros (N=11) foi menor (SG=31 meses) em relação ao grupo dos pacientes peruanos (N=35/SG=40 meses), esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,49$) - Figura 5.

A análise de sobrevida de acordo a localização de primário por país mostrou, no caso dos pacientes com primário gástrico (não TEG), uma diferença numérica da SG entre pacientes brasileiros (N=32/ SG=53 meses) e pacientes peruanos (N=104/ SG=24 meses), no entanto sem significância estatística ($p=0,053$) - Figura 6. Já no caso dos pacientes com primário localizado em TEG, a SG foi muito similar entre pacientes brasileiros (N=3/ SG=26 meses) e pacientes peruanos (N=11/ SG=25 meses), ($p=0,987$).

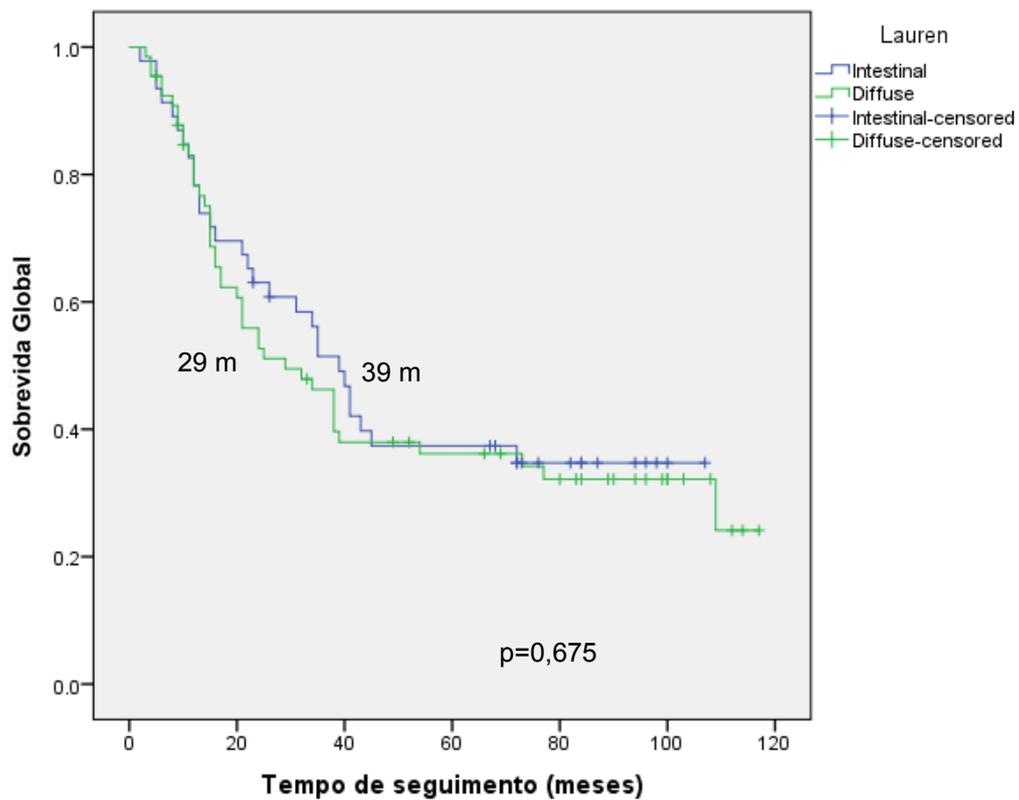


Figura 3 - Gráfico de SG de pacientes com CG EC III, estimado pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com o subtipo histológico (Intestinal vs Difuso). Diferenças entre as curvas foram avaliadas pelo método de log-rank. m: meses.

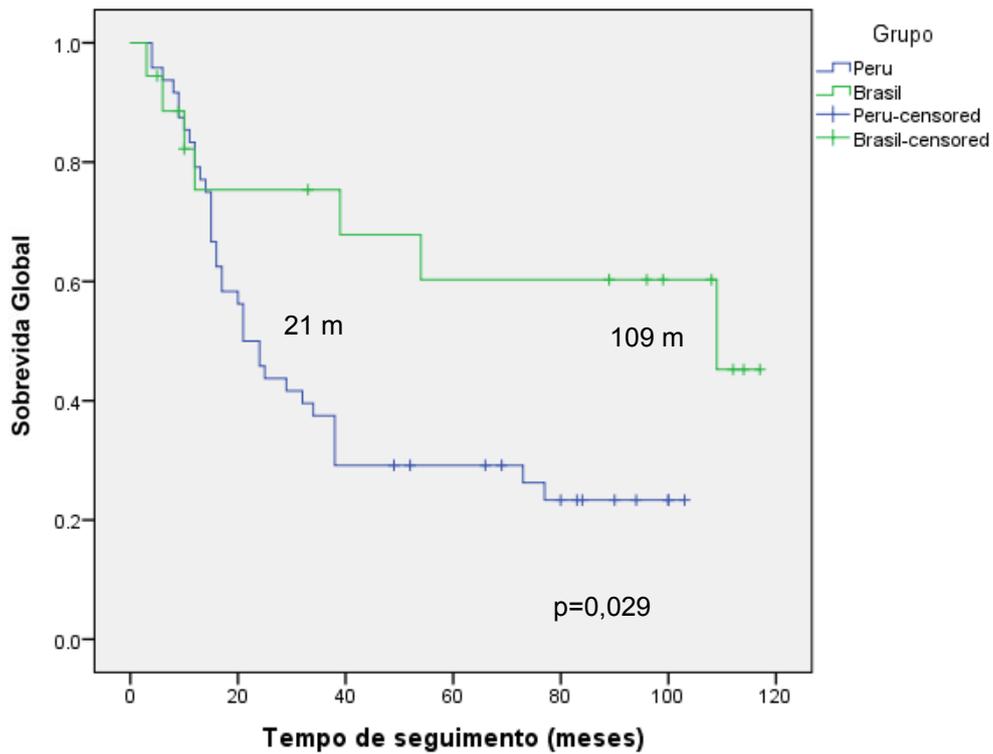


Figura 4 - Gráfico de SG de pacientes com CG EC III subtipo histológico difuso, estimado pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com o país de origem (Peru vs Brasil). Diferenças entre as curvas foram avaliadas pelo método de log-rank. m: meses.

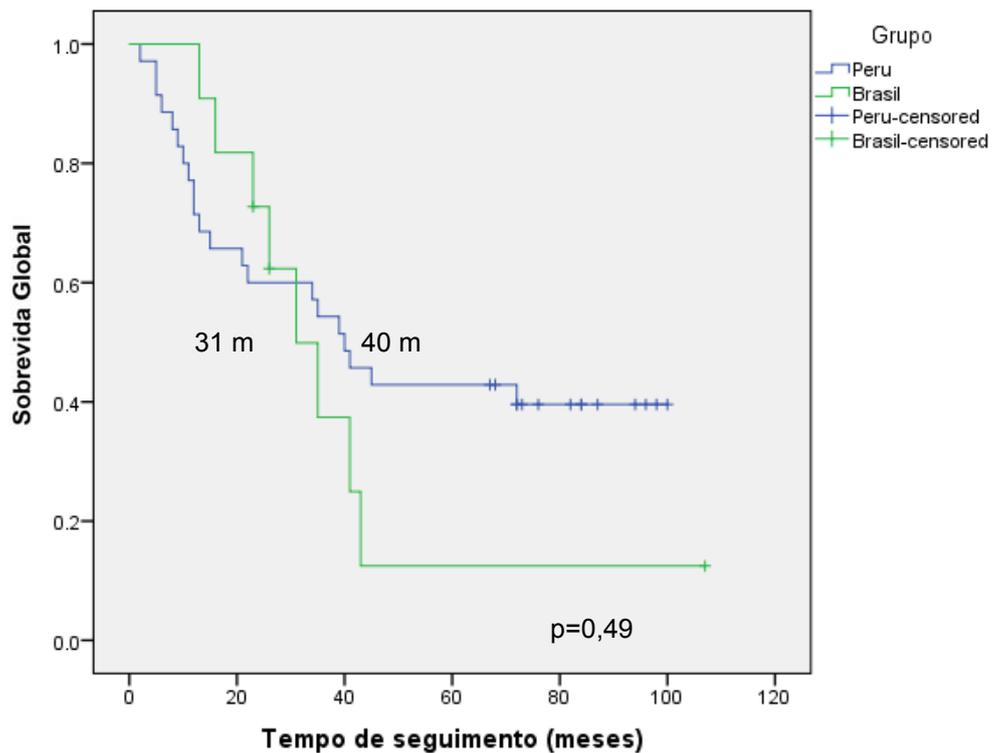


Figura 5 - Gráfico de SG de pacientes com CG EC III subtipo histológico intestinal, estimado pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com o país de origem (Peru vs Brasil). Diferenças entre as curvas foram avaliadas pelo método de log-rank. m: meses.

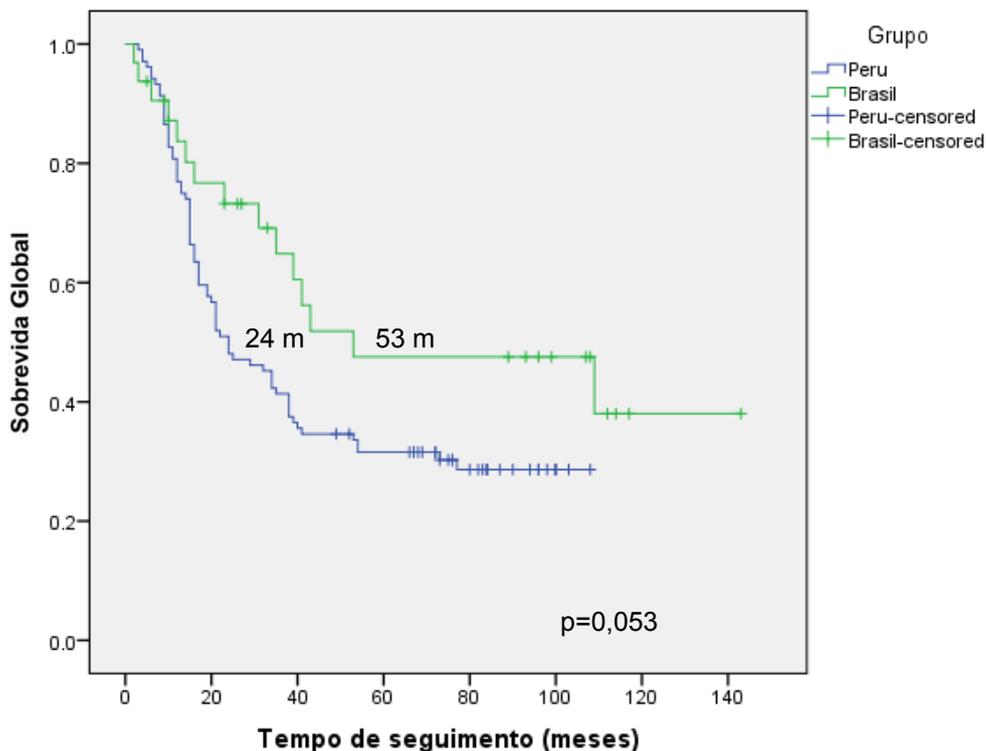


Figura 6 - Gráfico de SG de pacientes com CG EC III de localização gástrica (não TEG), estimado pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com o país de origem (Peru vs Brasil). Diferenças entre as curvas foram avaliadas pelo método de log-rank. m: meses.

4.4 ANÁLISES UNIVARIADAS E MULTIVARIADAS

Foram realizadas análises univariadas e multivariadas para avaliar os fatores prognósticos que afetam a SG.

Na análise multivariada, identificou-se que a localização tumoral em TEG foi um fator prognóstico independente associado a pior SG (TEG vs. tumores gástricos (não-TEG); HR=2,08; IC 95% 1,0 - 4,31; p=0,048). Não houve associação significativa entre país de origem, subtipo histológico, ou sexo e a sobrevida dos pacientes - Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 - Análise univariada para avaliar a relação das variáveis clínicas e patológicas com SG

Variável	Análise univariada		
	HR	IC 95%	p-valor
País de origem			
Brasil (vs Peru)	0.61	0.36 - 1.03	0.068
Subtipo histológico			
Difuso (vs Intestinal)	1.1	0.68 - 1.77	0.678
Localização			
TEG (vs Gástrico)	1.67	0.93 - 2.99	0.085
Sexo			
Masculino (vs Feminino)	1.26	0.84 - 1.87	0.256

TEG: Transição esofagogástrica; SG: Sobrevida global

Tabela 3 - Análise multivariada para avaliar a relação das variáveis clínicas e patológicas com SG

Variável	Análise multivariada		
	HR	IC 95%	p-valor
País de origem			
Brasil (vs Peru)	0.63	0.35 - 1.14	0.131
Subtipo histológico			
Difuso (vs Intestinal)	1.24	0.76 - 2.03	0.380
Localização			
TEG (vs Gástrico)	2.08	1.00 - 4.31	0.048
Sexo			
Masculino (vs Feminino)	1.17	0.51 - 1.17	0.512

TEG: Transição esofagogástrica; SG: Sobrevida global

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo reflete os resultados de dois países com alta incidência e mortalidade de CG. Buscou-se equalizar possíveis atrasos no diagnóstico devido a diferentes políticas de saúde pública, selecionando apenas pacientes com CG EC III. Nós encontramos na população geral uma diferença numérica em SG, a qual foi maior para pacientes tratados no Brasil em relação ao Peru. Esta diferença se tornou estatisticamente significativa no subgrupo de pacientes com histologia difusa. Além disso, nós encontramos que os tumores de TEG carregam um prognóstico pior na análise multivariada.

LA tem uma das maiores cargas globais de CG. É importante ressaltar que há escassez de informações sobre desfechos de longo prazo em pacientes de LA. Uma análise retrospectiva da Costa Rica, país com a maior incidência e mortalidade para CG na LA (FERLAY et al. 2019), apresentou SG mediana de 34,8 meses nos pacientes com CG em EC III (CORDERO-GARCÍA et al. 2018). Nossos dados, também na doença em EC III, mostram que na população geral, existe diferença numérica de sobrevida entre o Brasil e o Peru, porém não estatisticamente significativa (53 vs 24 meses, respectivamente, $p=0,06$). No entanto, na coorte de subtipo histológico difuso, a diferença é estatisticamente significativa, neste grupo encontramos grandes diferenças na SG entre Brasil e Peru (109 vs. 21 meses, respectivamente, $p<0,02$). No estudo pivotal INT-0116, foi

reportada uma SG mediana de 35 meses no subgrupo que recebeu quimiorradioterapia vs. 27 meses para o subgrupo de observação, no entanto, eles incluíram pacientes com EC IB a IVA (na época, pela AJCC 3ª edição (1988) o EC IVA correspondia a T4N2M0) (SMALLEY et al. 2012). Uma crítica ao estudo INT-0116 foi que só 10% dos pacientes foram submetidos a linfadenectomia D2, o que poderia ter contribuído a uma menor SG. A análise de subgrupos do INT-0116 mostrou que não houve benefício nos pacientes com histologia difusa (SMALLEY et al. 2012). Outros importantes estudos sugerem que pacientes operados com gastrectomia e linfadenectomia D2 não se beneficiam de adjuvância com quimiorradioterapia vs. quimioterapia isolada (CATS et al. 2018; PARK et al. 2015). Nossa população geral, submetida a linfadenectomia D2 e tratada com quimiorradioterapia no 100% dos casos, não teve diferença de SG entre os subtipos histológicos intestinal vs difuso (39 vs 29 meses, respectivamente, $p=0,675$). Curiosamente, quando separados por país de origem, os pacientes brasileiros com histologia difusa apresentaram uma SG muito superior (SG=109 meses) comparada com a população geral, no caso da coorte peruana com histologia difusa os pacientes tiveram desfecho pior do que a população geral (SG=21 meses), a diferença entre os dois países teve significância estatística ($p=0,029$). Na nossa população, é provável que o tratamento quimiorradioterápico não tenha alterado a história natural da doença, como mencionado acima. Por tanto as diferenças de SG encontradas entre os dois países apresentam maior relevância. Estes resultados tão divergentes, são geradores de hipótese. Para isso, existem

muitas variáveis clínicas e epidemiológicas a serem estudadas, incluindo estudos moleculares e de ancestralidade das duas populações.

Durante séculos, os países latino-americanos têm sido um território de miscigenação entre nativos americanos, europeus (Espanha, Portugal e Itália), asiáticos e africanos subsaarianos em diferentes proporções (WANG et al. 2008). No entanto, as taxas de incidência e mortalidade na terra de nossos antepassados apresentam padrões distintos (FERLAY et al. 2019). Se há uma base genética humana para a diferença na sobrevida entre nossas duas coortes, é provável que a população mestiça de Lima, com uma predominância da etnia nativo-americana, apresente as variações genéticas que esclareçam esta diferença na sobrevida; e na contrapartida, São Paulo, outra megacidade sul-americana com grande miscigenação de raças serviria como comparador para a hipótese.

A etnicidade tem sido proposta como um fator de risco não modificável para o desenvolvimento de CG. Poderia explicar, por exemplo, algumas diferenças como favorecer um desequilíbrio na transcrição de genes pró a anti-inflamatórios (ZABALETA 2012). PEREIRA et al. (2012) estudaram uma coorte do Peru e mostraram que há associação de ascendência nativa-americana com risco de CG (OR=3.69, p=0.011), no entanto, apenas explica 1,6% da variância no estado da doença. Os autores sugeriram que isto poderia ser devido ao efeito de variáveis socioeconômicas ou nutricionais confundidoras associadas com o CG e a ascendência. Na nossa população de estudo, é provável que também exista influência de variáveis socioeconômicas e/ou nutricionais que poderiam

afetar os desfechos de sobrevida, como sugerido por estudos epidemiológicos (GOSS et al. 2013).

Na LA, a etiologia do CG envolve fatores de risco que são em grande parte semelhantes àqueles reconhecidos globalmente e inclui infecção por HP, consumo de pimenta, carne processada, ingestão excessiva de sal, tabagismo, consumo de álcool e ser portador do polimorfismo IL1RN*2 (PARKIN 2006; FOCK e ANG 2010; BONEQUI et al. 2013). O nível socioeconômico, o consumo de frutas e hortaliças tem associação inversa com o risco de CG (BONEQUI et al. 2013). É importante ressaltar que, como mostrado no estudo EUROGAST, a prevalência de HP e a incidência de CG têm uma estreita correlação (EUROGAST 1993), e este é o principal fator na LA, onde existe uma infecção crônica por HP, com uma prevalência de 64% na América do Sul. A infecção por HP é particularmente alta no Brasil com 71%. Embora não existam dados oficiais da prevalência de HP no Peru (HOOI et al. 2017), um estudo mostrou uma prevalência de 80% de infecção por HP (RAMIREZ-RAMOS et al. 1992). Outro estudo mostrou que a frequência de, um dos fatores de virulência mais importantes do HP, atinge mais de 90% dos indivíduos afetados no Peru (KERSULYTE et al. 2000). Como visto, o papel da infecção por HP é importante na nossa realidade; valeria a pena questionar-se se o HP também apresenta um papel prognóstico. Alguns estudos têm mostrado dados contraditórios. Um estudo retrospectivo coreano avaliou 314 pacientes com teste de uréase rápido 2 meses após a gastrectomia D2, a sobrevida global em 10 anos foi de 95,1% e 91,5% para pacientes positivos e negativos para HP, respectivamente ($p =$

0,030), inclusive em EC III ($p=0,026$) (JUNG et al. 2017). Outro estudo chinês avaliou HP nas peças cirúrgicas de 162 pacientes, aqueles com positividade para HP tiveram pior sobrevida câncer específica (HR 1,71; IC 95% 1,11–2,66) (LI et al. 2013).

Além disso, outras características moleculares do CG também podem levar a um resultado distinto a longo prazo em pacientes latino-americanos. Em uma análise mais recente do estudo INT-0116, foi demonstrado que os pacientes com HER2 não se beneficiariam da quimiorradioterapia (GORDON et al. 2013). A positividade para HER2 é menos frequente na América do Sul do que na Ásia e na Europa, onde está perto de 23% (BANG et al. 2009; BELTRAN-GÁRATE e YABAR-BERROCAL 2010; BEGNAMI et al. 2011; ROA et al. 2013). Os relatos do Peru e do Brasil mostram uma prevalência de positividade para HER2 de 9% (BELTRAN-GÁRATE e YABAR-BERROCAL 2010) e 12% (BEGNAMI et al. 2011), respectivamente. Por outro lado, a positividade do EBV é semelhante a outros relatos em todo o mundo, próximo a 9% na América do Sul, e associado à menor mortalidade (CAMARGO et al. 2014). No Brasil, um estudo encontrou 26% de MSI-H e 9% de tumores positivos de EBV, mostrando uma sobrevida livre de doença mais longa (PEREIRA et al. 2018). No Peru, um estudo relatou uma prevalência de CG positivo para EBV de 3,9% (YOSHIWARA et al. 2005). Aqui notamos características moleculares divergentes que deveriam ser avaliadas nas nossas populações em relação a sobrevida.

As características clínicas e moleculares acima mencionadas podem ser, em parte, responsáveis pelas diferenças de sobrevida evidenciadas em

nosso estudo. Gerando a hipótese de que nossas populações têm fatores importantes relacionados à localização geográfica que impactam na etiologia e na sobrevida. No entanto, há também algumas características que são comuns a ambas as coortes, um exemplo disso é a predominância do subtipo difuso do CG no Brasil e no Peru, que também é relatado em indivíduos de outros países em desenvolvimento, principalmente na Ásia e em Hispânicos com CG vivendo em países desenvolvidos como os EUA (BAUTISTA et al. 2015; COLQUHOUN et al. 2015). Isso é diferente do que é observado em brancos não-hispânicos e nascidos em países desenvolvidos, onde há uma maior incidência de subtipo intestinal do CG. Sabe-se também que os cânceres localizados no estômago (não TEG) são mais comuns em países latino-americanos, como mostrado em nossos resultados, e similares a outros relatos da Ásia (BANG et al. 2014; COLQUHOUN et al. 2015). Adicionalmente, verificou-se que esta localização tumoral foi associada a um melhor prognóstico em ambos os países, o que é concordante com outros estudos em todo o mundo (BANG et al. 2014). É importante ressaltar também as altas frequências de pacientes jovens, 20% no Brasil e 18% no Peru, que foram encontradas em nosso estudo, o que difere da população branca não hispânica nos EUA, onde os pacientes com CG menores de 40 anos representam 1-8% (RAJABI et al. 2012; BAUTISTA et al. 2015). Este é um achado que deve ser tomado em consideração em esforços futuros para desenvolver estratégias preventivas em nosso continente. O CG parece afetar um importante grupo da população em seus anos produtivos e considerando que o CG é uma das principais causas de mortes relacionadas

ao câncer, pode causar grandes prejuízos ao desenvolvimento social e econômico de nossos países.

Nosso estudo tem limitações inerentes ao método retrospectivo: tamanho reduzido da população, alta taxa de censura e uso de amostragem de conveniência. No entanto, nossos achados servem para gerar hipóteses a esse respeito. Pensamos que fatores étnicos ou genéticos, hábitos alimentares, condições de vida e outros fatores clinicopatológicos ou moleculares podem explicar a sobrevida diferente.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

- Existem diferenças de sobrevida entre o Brasil e o Peru.
- Observamos que pacientes com subtipo difuso têm melhor sobrevida no Brasil.
- A localização do tumor na TEG é um fator prognóstico negativo para a sobrevida global.
- Fatores étnicos ou genéticos, hábitos alimentares, condições de vida e outros fatores clinicopatológicos ou moleculares podem explicar a sobrevida diferente.
- Todas essas características merecem uma profunda pesquisa para melhor compreender a biologia do CG em nosso continente e desenvolver potenciais abordagens preventivas e terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. **J Clin Oncol** 2018; 35(15 suppl):4004. [Presented at 2018 ASCO Annual Meeting, June 01-05, Chicago, Ill, 2018].

Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing trends in stomach cancer throughout the world. **Curr Gastroenterol Rep** 2017; 19:36.

Bang Y, Chung H, Xu J, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. **J Clin Oncol** 2009; 27(suppl 15):4556. [Presented at ASCO's 45th Annual Meeting, May 29-June 2, 2009].

Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. **Lancet** 2010; 376:687-97.

Bang YJ, Yalcin S, Roth A, et al. Registry of gastric cancer treatment evaluation (REGATE): I baseline disease characteristics. **Asia Pac J Clin Oncol** 2014; 10:38-52.

Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. **Nature** 2014; 513:202-9.

Bautista MC, Jiang SF, Armstrong MA, Kakar S, Postlethwaite D, Li D. Significant racial disparities exist in noncardia gastric cancer outcomes among kaiser permanente's patient population. **Dig Dis Sci** 2015; 60:984-95.

Begnami MD, Fukuda E, Fregnani JHTG, et al. Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinomas: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. **J Clin Oncol** 2011; 29:3030-6.

Beltran-Gárate B, Yabar-Berrocal A. Expresión de HER2 en cáncer gástrico en el Perú. **Rev Gastroenterol Perú** 2010; 30:324-7.

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; 24:217-31.

Camargo MC, Kim W-H, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. **Gut** 2014; 63:236-43.

Cats A, Jansen EPM, Van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. **Lancet Oncol** 2018; 19:616-28.

Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. **Gut** 2015; 64:1881-8.

Cordero-García E, Ramos-Esquivel A, Alpízar-Alpízar W. Predictors of overall survival after surgery in gastric cancer patients from a Latin-American country. **J Gastrointest Oncol** 2018; 9:64-72.

Correa P. Diet modification and gastric cancer prevention. **J Natl Cancer Inst Monogr** 1992; (12):75-8.

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. **N Engl J Med** 2006; 355:11-20.

Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. **N Engl J Med** 2008; 358:36-46.

Eurogast. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. **Lancet** 1993; 341:1359-62.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. **GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 v1.0**. Lion: WHO; 2013. (IARC CancerBase no. 11)

Fock KM, Ang TL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. **J Gastroenterol Hepatol** 2010; 25:479-86.

Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): An open-label, phase 3 randomised controlled trial. **Lancet Oncol** 2014; 15:78-86.

Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. **N Engl J Med** 1995; 333:32-41.

Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet** 2014; 383:31-9.

Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, et al. Assessment of her2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the int-0116/swog9008 clinical trial. **Ann Oncol** 2013; 24:1754-61.

Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. **Lancet Oncol** 2013; 14:391-436.

Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. **J Clin Oncol** 2013; 31:4438-44.

Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology** 2017; 153:420-9.

Jung DH, Lee YC, Kim J-H, et al. Postoperative Helicobacter pylori Infection as a prognostic factor for gastric cancer patients after curative resection. **Gut Liver** 2017; 11:635-41.

Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. **J Clin Oncol** 2006; 24:2137-50.

Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatiño B, et al. Differences in genotypes of Helicobacter pylori from different human populations. **J Bacteriol** 2000; 182:3210-8.

Kim J, Sun C-L, Mailey B, et al. Race and ethnicity correlate with survival in patients with gastric adenocarcinoma. **Ann Oncol** 2010; 21:152-60.

Kitadai Y, Sasaki A, Ito M, et al. Helicobacter pylori infection influences expression of genes related to angiogenesis and invasion in human gastric carcinoma cells. **Biochem Biophys Res Commun** 2003; 311:809-14.

Li G, Wang Z, Wang Z, et al. Gastric cancer patients with Helicobacter pylori infection have a poor prognosis. **J Surg Oncol** 2013; 108:421-6.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. **Atlas on-line de mortalidade**. Disponível em: <URL:<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>> [2019 ago 12].

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2017.

Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología. **Análisis de la situación del cáncer en el Perú**. Lima; 2013. Disponível em: <URL:https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf> [2019 jan 12]

Ministerio de Salud. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. **Análisis de las causas de mortalidad en el Perú, 1986-2015**. Lima; 2018. Disponível em: <URL:http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf> [2019 jan 12]

Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. **Lancet Oncol** 2014; 15:1389-96.

Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: Final report of the adjuvant

chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses. **J Clin Oncol** 2015; 33:3130-6.

Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. **Int J Cancer** 2006; 118:3030-44.

Pereira L, Zamudio R, Soares-Souza G, et al. Socioeconomic and nutritional factors account for the association of gastric cancer with amerindian ancestry in a latin american admixed population. **PLoS One** 2012; 7:e41200.

Pereira MA, Ramos MFKP, Faraj SF, et al. Clinicopathological and prognostic features of Epstein-Barr virus infection, microsatellite instability, and PD-L1 expression in gastric cancer. **J Surg Oncol** 2018; 117:829-39.

Rajabi B, Corral JC, Hakim N, Mulla ZD. Descriptive epidemiology of gastric adenocarcinoma in the State of Texas by ethnicity: Hispanic versus White non-Hispanic. **Gastric Cancer** 2012; 15:405-13.

Ramirez-Ramos A, Gilman R, Spira W, et al. Ecology of Helicobacter pylori in Peru: Infection rates in coastal, high altitude, and jungle communities. **Gut** 1992; 33:604-5.

Roa I, Slater J, Carvajal D, et al. Expresión y amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico avanzado. **Rev Med Chil** 2013; 141:1411-9.

Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. **J Clin Oncol** 2011; 29:4387-93.

Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. **J Clin Oncol** 2012; 30:2327-33.

Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, Sasako M, Van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. **Lancet Oncol** 2010; 11:439-49.

Ter-Ovanesov M, Yalcin S, Zalcborg J, et al. Registry of gastric cancer treatment evaluation (REGATE): II treatment practice. **Asia Pac J Clin Oncol** 2013; 9:373-80.

Theuer CP, Al-Kuran R, Akiyama Y, Okumura M, Ziogas A, Carpenter PM. Increased epithelial cadherin expression among Japanese intestinal-type gastric cancers compared with specimens from American patients of European descent. **Am Surg** 2006; 72:332-8.

Theuer CP, Campbell BS, Peel DJ, et al. Microsatellite instability in Japanese vs European American patients with gastric cancer. **Arch Surg** 2002; 137:960-6.

Theuer CP, Kurosaki T, Ziogas A, Butler J, Anton-Culver H. Asian patients with gastric carcinoma in the United States exhibit unique clinical features and superior overall and cancer specific survival rates. **Cancer** 2000; 89:1883-92.

Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. **J Clin Oncol** 2006; 24:4991-7.

Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the Europe. **J Clin Oncol** 2000; 18:2648-57.

Wang S, Ray N, Rojas W, et al. Geographic patterns of genome admixture in latin American mestizos. **PLoS Genet** 2008; 4:e1000037.

Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. **Lancet Oncol** 2014; 15:1224-35.

Wong H, Yau T. Molecular targeted therapies in advanced gastric cancer: does tumor histology matter? **Therap Adv Gastroenterol** 2013; 6:15-31.

Wu C-W, Hsiung C A, Lo S-S, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. **Lancet Oncol** 2006; 7:309-15.

Yoshiwara E, Koriyama C, Akiba S, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Lima, Peru. **J Exp Clin Cancer Res** 2005; 24:49-54.

Zabaleta J. Multifactorial etiology of gastric cancer. **Methods Mol Biol** 2012; 863:411-35.

Zhou Y, Li G, Wu J, et al. Clinicopathological significance of E-cadherin, VEGF, and MMPs in gastric cancer. **Tumor Biol** 2010; 31:549-58.

ANEXOS

Anexo 1 - Artigo submetido

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Differences in outcome of adjuvant treatment in gastric cancer patients in Brazil and Peru: Results of a retrospective study in two cancer centers in Latin America.

Jose Eduardo Nuñez MD^{1,2}, Tiago Cordeiro Felismino MD¹, Daniel Enriquez MD³, Paola Montenegro MD³, Felipe Jose Coimbra MD⁴, Wilson Luiz Costa Jr MD⁴, Luis Taxa MD⁵, Sandro Casavilca MD⁵, Ricardo Fogaroli MD⁶, Ana Caroline Alves MD¹, Rossana Lopez PhD⁷, Emmanuel Dias-Neto PhD⁷, Celso Abdon Mello MD PhD¹

1 - Medical Oncology Department, AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil

2 - Medical Oncology Department, Instituto do Cancer do Estado de São Paulo, São Paulo, Brazil

3 - Medical Oncology Department, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplasicas, Lima, Peru

4 - Surgical Oncology Department, AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil

5 - Department of Pathology, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplasicas, Lima, Peru

6 - Department of Radiotherapy, AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil

7 - Centro Internacional de Pesquisa, AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil

Corresponding author: Celso Abdon Mello MD PhD, Medical Oncology Department, AC Camargo Cancer Center

Address: R. Prof. Antônio Prudente, 211 - Liberdade, São Paulo - SP, 01509-010

E-mail: celso.almello@gmail.com

Fax: +55 11 21895138

Telephone: +55 11 2189 5000

Running head: Different outcomes of GC treatment in LA

Disclosure: The authors have stated that they have no conflicts of interest.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Synopsis

Retrospective analysis of stage III gastric cancer patients treated with surgery and chemoradiation in Latin America. Our study showed differences in survival in Brazil compared to Peru. Further research is warranted to better understand this disease in our continent.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Background: Gastric cancer (GC) is the leading cause of cancer death in Peru, and the third one among men in Brazil. Therefore, it is fundamental to study factors related to the prognosis and evolution of patients with GC in our continent. We aimed to evaluate the efficacy of adjuvant treatment for Stage III GC in patients from these two countries, and correlate this with clinicopathological features. **Methods:** A retrospective analysis of stage III GC patients treated with surgery and chemoradiation was carried out. Chemoradiation was defined as MacDonald protocol. Primary endpoint was overall survival (OS). **Results:** We analyzed 150 patients with stage III GC. Diffuse subtype was predominant (Brazil: 62.1%; Peru: 57.8%). In a median follow-up time of 26 months, the median OS was 53 and 24 months in Brazil and Peru respectively ($p=0.06$). We found statistically significant difference in median OS in the diffuse subtype cohort (Brazil: 109 vs Peru: 21 months; $p<0.029$). In multivariate analysis, tumor location in gastroesophageal junction (GEJ) was an independent prognostic factor associated with worst OS (GEJ vs gastric (non-GEJ); HR=2.08, 95% CI 1.00-4.31; $p=0.048$). There was no significant association between country of origin, histological subtype, gender and patient survival. **Conclusions:** We observed that patients with diffuse subtype have better survival in Brazil compared to Peru, and that tumor location is a prognostic factor for OS. Further research in molecular characteristics of GC is warranted to better understand the biology of this disease in our continent and to develop potential preventive and therapeutic approaches.

Keywords: gastric cancer, treatment, surgery, prognosis, chemotherapy, radiotherapy

Introduction

More than 70% of the cases of gastric cancer (GC) occur in developing countries and Latin America (LA) has one of the greatest GC burden in the world. In fact, LA has one of the highest mortality-to-incidence ratios worldwide, exceeding 0.8¹. Although the overall incidence of GC in LA is lower than in Asia, the mortality burden is greater². The estimates of National Cancer Institute (INCA) in Brazil for the biennium 2016-2017 show that GC was the fourth most frequent cancer in men and the fifth in women (estimated incidence of 13/100,000 men and 7.3/100,000 in women³. In Peru, of a total of 109,914 cases reported in the period 2006-2011, GC was the second most common (11.1%)⁴. High mortality rates are present in both sexes in South America¹. In Brazil, GC is the third leading cause of cancer death among men and fifth among women (adjusted mortality in 2013 was 9.8/100,000 for men and 4.2/100,000 for women)⁵. In the case of Peru, GC is the leading cause of cancer death in both sexes with an adjusted mortality rate of 17.1/100,000 inhabitants, according to the last national report of mortality from 2015⁶. These differences in the incidence of gastric cancer worldwide and inside our own continent may be due to environmental factors or to the presence of susceptibility genetic variants that are more common in populations with high incidence of the disease, the identification of these factors is still difficult and less explored in our reality.

Diagnosis of GC in more advanced stages certainly impacts survival. Only near 20% of the GC cases in LA are diagnosed in Stage I/II and more than 50% in Stage III and Stage IV. It is opposite to Asia, where the majority of the cases are diagnosed in Stage I and II⁷. Standard treatment of localized or locally advanced and resectable GC in LA is surgical resection plus D2 lymphadenectomy associated with adjuvant therapy, with the exception of stage IA, which is treated with surgery alone⁷⁻⁹. Options for

1
2
3 adjuvant treatment currently include adjuvant chemo-radiotherapy ^{10,11}, peri-operative
4 chemotherapy ¹² and adjuvant chemotherapy ^{13,14}, and all these options have been
5 shown to confer a survival benefit ⁹⁻¹⁴.
6
7

8
9
10
11 Although GC is a very incident disease in developing countries such as Brazil
12 and Peru, there is a lack of precise survival data in our continent. Most of data come
13 from single center reports and does not reflect the national GC burden. In the population
14 of these two countries, racial miscegenation is high, but there are differences in the
15 proportion of ancestry from Asian, Caucasian, African and indigenous origin in the
16 populations that conform them; this, along with other differences in tumor biology,
17 infectious etiologies and socioeconomic factors may explain disparities in incidence and
18 prognosis of GC ¹⁵.
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30 In this study, we aimed to retrospectively evaluate the outcome of adjuvant
31 treatment of GC in two cancer centers of South America from Brazil and Peru; we
32 describe clinical and epidemiological characteristics comparing results to serve as a
33 basis for generating hypothesis that may contribute to the better knowledge, prevention
34 and treatment of this disease in our continent.
35
36
37
38
39
40
41

42 **Materials and Methods**

43 *Study design*

44
45
46 We designed a retrospective and comparative study to assess survival of predefined
47 Stage III GC patients selected from the administrative registry of AC Camargo Cancer
48 Center (Brazil) and Instituto Nacional de Enfermedades Neoplasicas (Peru). Individual
49 data from consecutive patients operated between 02/2002 and 12/2012 was recorded
50 from the 2 participating cancer centers. Inclusion criteria: patients were at least 18 years
51 old, having started chemoradiotherapy (CRT) treatment for surgically resected
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 adenocarcinoma of the stomach. CRT was defined as MacDonald protocol. Selection of
4
5 patients focused on those with stage III disease, defined by AJCC 7th edition. The study
6
7 was approved by the ethics committee of each cancer center.
8
9

10 11 *Statistical analysis*

12
13
14 The primary end-point of this study was overall survival (OS) defined as the time
15
16 between the date of surgery and the date of death (from any cause) or censored to date
17
18 of latest follow up. The secondary end-points were description of prognostic factors for
19
20 OS. Descriptive statistics were used to summarize demographic characteristics.
21
22 Comparisons between groups were performed using a chi-squared test or Fisher's exact
23
24 test for categorical data and t test or non-parametric Wilcoxon' test for continuous data;
25
26 a p value <0.05 was considered statistically significant. Survival curves for OS with
27
28 associated log rank tests were generated using the Kaplan Meier method. Median
29
30 follow-up was calculated using reverse Kaplan Meier estimation.
31
32
33
34
35
36
37
38

39 **Results**

40
41
42 Our database initially included 184 patients with stage I-III GC that were consecutively
43
44 treated with curative surgery and CRT in the two participant centers. Out of them, 150
45
46 matched the inclusion criteria of this study. Interestingly, the stage I-II patients only
47
48 were present in Brazil. Out of the 150 patients with stage III GC who underwent
49
50 curative surgery and received CRT, 35 were treated at AC Camargo Cancer Center
51
52 (ACCCC) in Brazil and 115 at Instituto Nacional de Enfermedades Neoplasicas (INEN)
53
54 in Peru. Demographic and clinicopathological features of the study population are
55
56 displayed in Table 1. Median follow up time was 33 and 24 months in Brazil and Peru,
57
58
59
60

1
2
3 respectively. Overall, there was a predominance of male cases (1.3:1). Patients were
4
5 over 40 years in the majority of cases. Diffuse subtype was predominant in both
6
7 countries (Brazil: 62.1%; Peru: 57.8%), as well as gastric primary tumors (non-
8
9 gastroesophageal junction (GEJ) tumors (Brazil: 91.4%; Peru: 90.4%).
10

11
12
13 In a median follow-up of 26 months, the median OS of the entire cohort was 53 and 24
14
15 months in Brazil and Peru respectively ($p=0.062$), showed in Figure 1. Our study found
16
17 a statistically significant difference in survival in the diffuse subtype cohort according
18
19 to country of origin: median OS in Brazil and Peru of 109 vs. 21 months, respectively
20
21 ($p<0.029$), showed in Figure 2. No differences were found between countries in the case
22
23 of intestinal histology (31 vs 40 months in Brazil and Peru respectively, $p=0.49$). Our
24
25 study also shows a tendency to a better survival in the patients with gastric (non – GEJ)
26
27 tumors: median OS of 53 and 24 months in Brazil and Peru respectively ($p=0.053$),
28
29 showed in Figure 3. We did not find differences between countries in the case of GEJ
30
31 primary tumors (26 vs 25 months in Brazil and Peru respectively, $p=0.98$).
32
33
34
35
36

37 Univariate and multivariate analysis were performed to evaluate the prognostic factors
38
39 affecting OS. Displayed in Table 2.
40
41

42
43 In the multivariate analysis, we identified that tumor location in GEJ was an
44
45 independent prognostic factor associated with worst OS (GEJ vs gastric (non-GEJ)
46
47 tumors; HR=2.08, 95% CI 1.00 - 4.31; $p=0.048$). There was no significant association
48
49 between country of origin, histological subtype, gender and patient survival.
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Discussion

Our study reflects the results of two countries with high incidence and mortality of GC. We tried to equalize potential diagnosis delays due to different public health policies by selecting only stage III, we demonstrated a higher OS for patients treated in Brazil as compared to Peru. Moreover, we found that GEJ tumors carried a worse prognosis in multivariate analysis. We also found regional difference in survival according to histology.

LA has one of the greatest burdens of GC of the world. Importantly, there is paucity of information about long-term outcomes in patients from LA. A retrospective analysis from Costa Rica, the country with the one of the greatest incidence and mortality for GC in LA¹, showed a median OS of 34.8 months in stage III patients¹⁶. Our data, also in stage III disease shows that survival differences exist between Brazil and Peru (53 vs 24 months respectively, $p=0.06$). In the Diffuse subtype cohort, we found big differences in mOS between Brazil and Peru (109 vs. 21 months, respectively, $p<0.02$). In the pivotal trial INT-0116, it was reported median OS of 35 months in the CRT subgroup, although it included patients with stages IB to IV (with M0)¹⁰.

For centuries Latin-American countries have been a territory of miscegenation between native Americans, Europeans (Spain, Portugal and Italy), Asians and Sub-Saharan Africans in different proportions¹⁷. However, incidence and mortality rates in the land of our ancestors show a distinct patterns¹. If there is a human genetic basis for the difference in survival between our two cohorts, we expect the admixed population from Lima, with a predominance of Native American ethnicity, to harbor genetic variants accounting for this difference in survival; and in the counterpart, São Paulo, another

1
2
3 South American megacity with great miscegenation of races serves as comparator for
4
5 the hypothesis.
6

7
8 Ethnicity has been proposed as a non-modifiable risk factor for developing GC. It could
9
10 explain, for example, some differences like favoring a imbalance in the transcription of
11
12 pro anti-inflammatory genes ¹⁸. Pereira et al. studied a cohort from Peru and showed
13
14 that there is association of Native American ancestry with GC risk (OR=3.69, p=0.011),
15
16 but it only explains 1.6% of the variance in disease status. The authors suggested that
17
18 these may be due to the effect of confounding socioeconomic or nutritional variables
19
20 associated with both GC and ancestry ¹⁹.
21
22
23
24

25
26 In LA, the etiology of GC involves risk factors that are largely similar to those
27
28 recognized globally and includes *H. pylori* (HP) infection, consumption of chili pepper,
29
30 processed meat, excessive salt intake, smoking, alcohol consumption, and carriage of
31
32 IL1RN*2 polymorphism ²⁰⁻²². The socioeconomic level, fruit and vegetable
33
34 consumption has inverse association with GC risk ²². A study described human genetic
35
36 variants, like IL-1 and receptor with ulcer rated at 1.5 in a cohort from Peru ¹⁹.
37
38 Importantly, as shown in the EUROGAST study, the prevalence of *H. pylori* and the
39
40 incidence of GC have a close correlation ²³, and this is the main factor in South
41
42 America, where a chronic infection by *H. pylori* exists with a prevalence of 64% overall
43
44 the continent. *H. pylori* infection is particularly high in Brazil with 71,2%. While there
45
46 is no official data of HP prevalence in Peru ²⁴, a report showed a prevalence of 80% of
47
48 HP ²⁵. Another study showed that the frequency of *cagA*, one of the most important
49
50 virulence factors of HP attains more than 90% of the affected individuals in Peru ²⁶.
51
52
53
54
55

56
57 Moreover, other molecular characteristic of GC could also lead to a distinct long-term
58
59 outcome in Latin American patients. In a more recent analysis of the INT-0116 study it
60

1
2
3 has been shown that HER2 patients did not benefit from CRT ²⁷. HER-2 positivity is
4
5 less frequent in South America than in Asia and Europe, where it is near 23% ²⁸⁻³¹.
6
7 Reports from Peru and Brazil show a prevalence of HER2 positivity of 9% ²⁹ and 12 %
8
9 ³¹, respectively. On the other hand, EBV positivity is similar to other reports around the
10
11 world, near to 9% in South America, and associated with lower mortality ³². In Brazil, a
12
13 study found 6% of MSI-H and 9% of EBV positive tumors, showing a longer disease-
14
15 free survival ³³. In Peru a study reported a prevalence of EBV positive GC of 3.9% ³⁴.
16
17
18

19
20 The above-mentioned clinical and molecular characteristics may also be responsible for
21
22 the survival differences showed in our study. Generating the hypothesis that our
23
24 populations have important factors related to geographic location that impact in etiology
25
26 and survival. However, there are also some characteristics that are common to both
27
28 cohorts, an example of that is the predominance of diffuse subtype GC in both Brazil
29
30 and Peru, which is also reported in individuals from other developing countries, mainly
31
32 in Asia and in Hispanics with GC living in developed countries like the US ^{35,36}. This is
33
34 different to what is observed in white non-hispanics and naturals of developed countries
35
36 where there is an increased incidence of intestinal subtype GC. It is also known that
37
38 non-GEJ cancers are more common in Latin American countries, as shown in our
39
40 results, and similar to other reports from Asia ^{36,37}. Additionally, we found that this
41
42 tumor location was associated to a better prognosis in both countries, which is
43
44 concordant with other studies worldwide ³⁷. Importantly, high frequency of young
45
46 patients, 20% in Brazil and 18% in Peru were found in our study, which differs to non-
47
48 hispanic white population in the US, where GC patients under 40 years represent 1-8%
49
50 ^{35,38}. This is a finding that should be taken in consideration in future efforts for
51
52 preventive strategies in our continent. GC appears to affect an important group of the
53
54 population in their productive years and considering that GC is one of the main causes
55
56
57
58
59
60

1
2
3 of cancer related deaths, it can cause great damage to the social and economic
4
5 development of our countries.
6
7

8 **Conclusion**

9
10
11 In conclusion, survival differences exist between Brazil and Peru. We observed that
12 patients with diffuse subtype have better survival in Brazil and that tumor location in
13 GEJ is a negative prognostic factor for overall survival. Our study have limitations
14 inherent to the retrospective method: reduced size of the population, high censoring rate
15 and the use of a convenience sampling. Nonetheless, our findings serve to generate
16 hypothesis at this respect. We think that ethnic or genetic factors, eating habits, living
17 conditions and other clinicopathological or molecular factors may explain different
18 survival. All of these characteristics deserve a profound research to better understand
19 the biology of GC in our continent and to develop potential preventive and therapeutic
20 approaches.
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. doi:10.1016/j.ucl.2013.01.011
2. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(8). doi:10.1007/s11894-017-0575-8
3. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. *INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2016.*; 2016. doi:978-85-7318-283-5
4. Ministerio De Salud Del Perú. *Análisis de La Situación Del Cáncer En El Perú.*; 2013. http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf.
5. INCA - Ministério da Saúde. Atlas On-line de Mortalidade. <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Accessed August 12, 2016.
6. Ministerio de Salud del Perú. *Análisis de Las Causas de Mortalidad En El Perú, 1986-2015.* Primera ed. Lima - Perú; 2018. http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf.
7. Ter-Ovanesov M, Yalcin S, Zalcborg J, et al. Registry of gastric cancer treatment evaluation (REGATE): II treatment practice. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2013;9(4):373-380. doi:10.1111/ajco.12089
8. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, Sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):439-449.

doi:10.1016/S1470-2045(10)70070-X

9. Brenkman HJF, Haverkamp L, Ruurda JP, Van Hillegersberg R. Worldwide practice in gastric cancer surgery. *World J Gastroenterol.* 2016;22(15):4041-4048. doi:10.3748/wjg.v22.i15.4041
10. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol.* 2012;30(19):2327-2333. doi:10.1200/JCO.2011.36.7136
11. Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: Final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3130-3136. doi:10.1200/JCO.2014.58.3930
12. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20. doi:10.1056/NEJMoa055531
13. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4387-4393. doi:10.1200/JCO.2011.36.5908
14. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-

- 1
2
3 label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1389-1396.
4
5 doi:10.1016/S1470-2045(14)70473-5
6
7
8
9 15. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, et al. Planning cancer control in Latin
10 America and the Caribbean. *Lancet Oncol.* 2013;14(5):391-436.
11
12 doi:10.1016/S1470-2045(13)70048-2
13
14
15
16 16. Cordero-García E, Ramos-Esquivel A, Alpizar-Alpizar W. Predictors of overall
17 survival after surgery in gastric cancer patients from a Latin-American country. *J*
18 *Gastrointest Oncol.* 2018;9(1):64-72. doi:10.21037/jgo.2017.10.07
19
20
21
22
23
24 17. Wang S, Ray N, Rojas W, et al. Geographic patterns of genome admixture in
25 latin American mestizos. *PLoS Genet.* 2008;4(3).
26
27 doi:10.1371/journal.pgen.1000037
28
29
30
31
32 18. Zabaleta J. Multifactorial etiology of gastric cancer. *Methods Mol Biol.*
33 2012;863:411-435. doi:10.1007/978-1-61779-612-8_26
34
35
36
37 19. Pereira L, Zamudio R, Soares-Souza G, et al. Socioeconomic and nutritional
38 factors account for the association of gastric cancer with amerindian ancestry in a
39 latin american admixed population. *PLoS One.* 2012;7(8).
40
41
42
43
44
45
46
47 20. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year
48 2002. *Int J Cancer.* 2006;118(12):3030-3044. doi:10.1002/ijc.21731
49
50
51
52
53 21. Fock KM, Ang TL. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and gastric
54 cancer in Asia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(3):479-486.
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

22. 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):217-231. doi:10.1007/s10552-012-0110-z
23. Eurogast. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet*. 1993;341(8857):1359-1362.
24. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022
25. Ramirez-Ramos A, Gilman R, Spira W, et al. Ecology of *Helicobacter pylori* in Peru: Infection rates in coastal, high altitude, and jungle communities. *Gut*. 1992;33(5):604-605. doi:10.1136/gut.33.5.604
26. Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatiño B, et al. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. *J Bacteriol*. 2000;182(11):3210-3218. doi:10.1128/JB.182.11.3210-3218.2000
27. Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, et al. Assessment of her2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the int-0116/swog9008 clinical trial. *Ann Oncol*. 2013;24(7):1754-1761. doi:10.1093/annonc/mdt106
28. Bang Y, Chung H, Xu J, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(15s):suppl; abst 4556. doi:10.1200/jco.2009.27.15s.4556

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
29. Beltran-Gárate B, Yabar-Berrocal A. Expresión de HER2 en Cáncer Gástrico en el Perú. *Rev Gastroenterol Perú*. 2010;30(4):324-327. doi:10.1007/s10853-013-7358-x
 30. Roa I, Slater J, Carvajal D, et al. Expresión y amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico avanzado. *Rev Med Chil*. 2013;141(11):1411-1419. doi:10.4067/S0034-98872013001100007
 31. Begnami MD, Fukuda E, Fregnani JHTG, et al. Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinomas: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):3030-3036. doi:10.1200/JCO.2010.33.6313
 32. Camargo MC, Kim W-H, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut*. 2014;63(2):236-243. doi:10.1136/gutjnl-2013-304531
 33. Pereira MA, Ramos MFKP, Faraj SF, et al. Clinicopathological and prognostic features of Epstein-Barr virus infection, microsatellite instability, and PD-L1 expression in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2018;117(5):829-839. doi:10.1002/jso.25022
 34. Yoshiwara E, Koriyama C, Akiba S, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Lima, Peru. *J Exp Clin Cancer Res*. 2005;24(1):49-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943031>.
 35. Bautista MC, Jiang SF, Armstrong MA, Kakar S, Postlethwaite D, Li D. Significant Racial Disparities Exist in Noncardia Gastric Cancer Outcomes Among Kaiser Permanente's Patient Population. *Dig Dis Sci*. 2015;60(4):984-

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

995. doi:10.1007/s10620-014-3409-7

36. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 2015;64(12):1881-1888. doi:10.1136/gutjnl-2014-308915
37. Bang YJ, Yalcin S, Roth A, et al. Registry of gastric cancer treatment evaluation (REGATE): I baseline disease characteristics. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(1):38-52. doi:10.1111/ajco.12112
38. Rajabi B, Corral JC, Hakim N, Mulla ZD. Descriptive epidemiology of gastric adenocarcinoma in the State of Texas by ethnicity: Hispanic versus White non-Hispanic. *Gastric Cancer*. 2012;15(4):405-413. doi:10.1007/s10120-011-0127-0

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

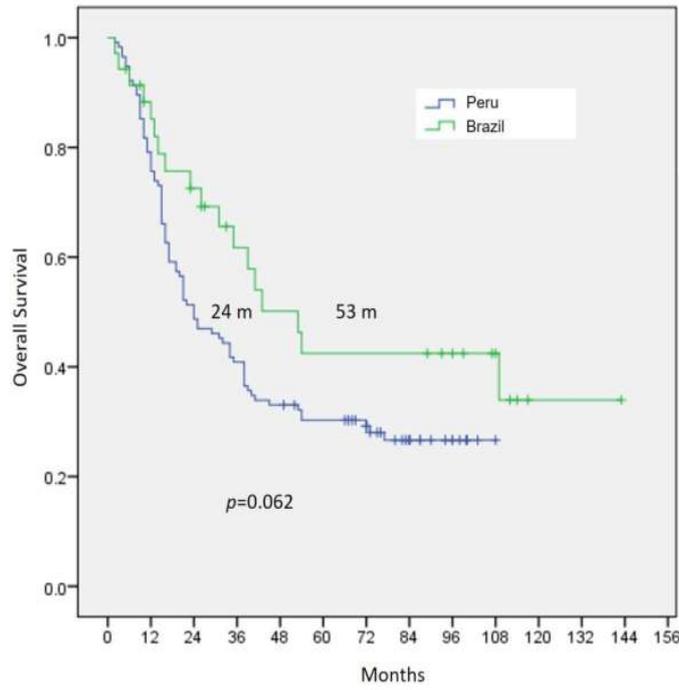


Figure 1. Median Overall Survival according to country of origin.

Abbreviations: m, months.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

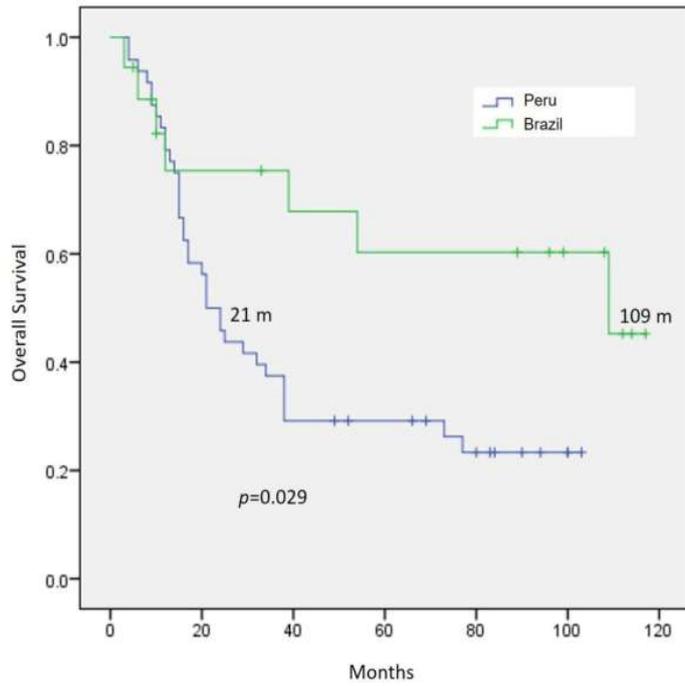


Figure 2. Median Overall Survival in patients with diffuse histology according to country of origin.

Abbreviations: m, months.

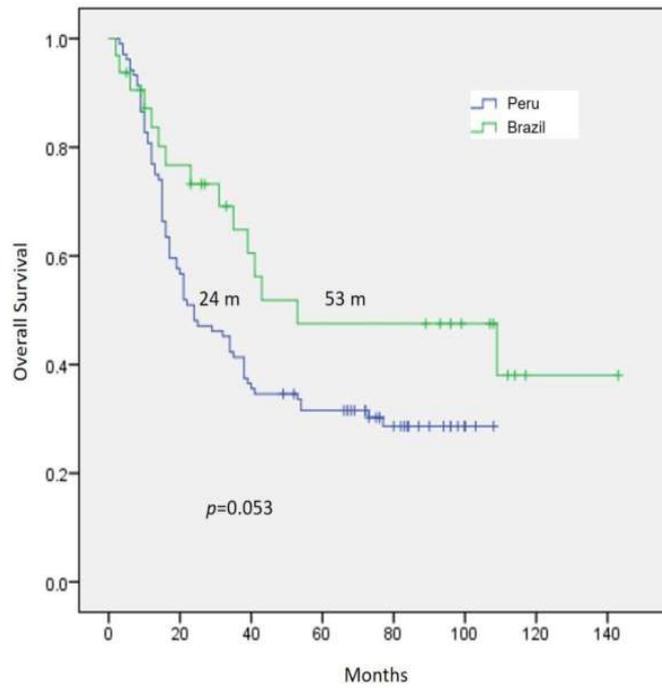


Figure 3. Median Overall Survival in patients with gastric (non – GEJ) tumors according to country of origin.

Abbreviations: GEJ, gastroesophageal junction; m, months.

Table 1. Patient characteristics (N = 150)

Variable	No. Patients (%)			p value
	Total	Peru	Brazil	
Gender				
Female	65 (43.3)	50 (43.5)	15 (42.9)	0.94
Male	85 (56.7)	65 (56.5)	20 (57.1)	
Age, y				
≤ 40	28 (18.7)	21 (18.3)	7 (20)	0.82
> 40	122 (81.3)	94 (81.7)	28 (80)	
Location				
GEJ	14 (9.3)	11 (9.6)	3 (8.6)	0.86
Gastric	136 (90.7)	104 (90.4)	32 (91.4)	
Histological subtype				
Intestinal	46 (41.1)	35 (42.2)	11 (37.9)	0.69
Diffuse	66 (58.9)	48 (57.8)	18 (62.1)	
Follow-up time, m				
Median (range)	26 (2-143)	24 (2-108)	33 (2-143)	0.38

Abbreviations: GEJ, gastroesophageal junction; m, months.

Table 2. Univariate and multivariate analysis to evaluate the relationship of clinical and pathologic variables with OS

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	<i>p</i> value	HR	95%CI	<i>p</i> value
Country of origin						
Brazil (vs Peru)	0.61	0.36 – 1.03	0.068	0.63	0.35 – 1.14	0.131
Histological subtype						
Diffuse (vs Intestinal)	1.1	0.68 – 1.77	0.678	1.24	0.76 – 2.03	0.380
Location						
GEJ (vs Gastric)	1.67	0.93 – 2.99	0.085	2.08	1.00 – 4.31	0.048
Sex						
Male (vs Female)	1.26	0.84 – 1.87	0.256	1.17	0.51 – 1.17	0.512

Abbreviations: OS, overall survival; GEJ, gastroesophageal junction; HR, hazard ratio; CI, confidence interval