



Dissertação – Artigo de Investigação Médica

CANCRO GÁSTRICO EM SÍNDROME DE LYNCH NUM PAÍS DE RISCO INTERMÉDIO

Liliana Flores Silva

Mestrado Integrado em Medicina (MIM) 2014/2015

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Marcos Pinto, HSA/CHP

Co-orientador: Dra. Ângela Rodrigues, HSA/CHP

Porto, Maio de 2015

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Letivo 2014/2015

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA

CANCRO GÁSTRICO EM SÍNDROME DE LYNCH NUM PAÍS DE RISCO INTERMÉDIO

Liliana Flores Silva

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço: Rua do Granjeiro n.º 117, 4495-043 Aguçadoura, Póvoa de Varzim, Portugal

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Marcos Pinto

Assistente Hospitalar de Gastroenterologia

Afiliação: Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,
Universidade do Porto

Co-orientador: Dra. Ângela Rodrigues

Afiliação: Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Resumo

Introdução: O cancro gástrico é a segunda neoplasia extracólica mais comum no Síndrome de Lynch. Um risco mais elevado tem sido reportado em países com alta incidência de outros fatores de risco para cancro gástrico. Sendo Portugal um país com risco intermédio de cancro gástrico, pode-se prever um risco aumentado de cancro gástrico em famílias portuguesas com Síndrome de Lynch. Embora a endoscopia digestiva alta possa ser usada para rastreio do cancro gástrico em doentes com Síndrome de Lynch, a efetividade do rastreio não está bem estabelecida.

Objetivos: Determinar a prevalência de condições/lesões pré-malignas e malignas na amostra de doentes com Síndrome de Lynch. Discutir estratégias de redução do risco de cancro gástrico em doentes com Síndrome de Lynch.

Metodologia: A amostra é composta por 36 doentes adultos com estudo genético positivo para Síndrome de Lynch. Foram colhidos dados epidemiológicos, tendo em vista a caracterização da amostra e determinada a presença/ausência de condições e lesões pré-malignas e malignas. Os dados foram colhidos através da consulta do processo clínico e analisados recorrendo às ferramentas estatísticas do *Microsoft Excel*.

Resultados: Os 36 doentes com Síndrome de Lynch provêm de 17 famílias distintas, em 8 das quais se regista história familiar de cancro gástrico. A idade média da amostra é de 53,3±12,62 anos. A prevalência de infeção por *H. pylori* nesta amostra de doentes com Síndrome de Lynch é de 77,8% (n=28, IC 95% [61,9%-88,3%]). Dos 36 doentes incluídos, 36,1% (n=13, IC 95% [22,5%-52,4%]) apresentam condições pré-malignas. Destes, em 38,5% (n=5, IC 95% [17,8%-64,5%]) a pesquisa de *H. pylori* é negativa. Os doentes com Síndrome de Lynch apresentaram uma prevalência de atrofia do antro de 33,3% (n=12, IC 95% [20,2%-49,7%]), 2,8% (n=1, IC 95% [0,5%-14,2%]) de atrofia do corpo isolada, 8,3% (n=3, IC 95% [2,9%-21,8%]) de atrofia extensa, 16,7% (n=6, IC 95% [7,9%-31,9%]) de metaplasia intestinal do antro, 2,8% (n=1, IC 95% [0,5%-14,2%]) de metaplasia intestinal do corpo isolada e 2,8% (n=1, IC 95% [0,5%-14,2%]) de metaplasia intestinal extensa. A idade média dos doentes com condições pré-malignas é de 59,1±9,1 anos.

Conclusões: Embora os resultados sugiram uma prevalência elevada de condições pré-malignas em doentes com Síndrome de Lynch, mais estudos são necessários para determinar se há um aumento significativo do risco de cancro gástrico nestes doentes, que justifique uma vigilância endoscópica sistemática e periódica.

Palavras chave: Síndrome de Lynch, Cancro gástrico, Rastreio, Endoscopia, Lesões pré-malignas, *Helicobacter pylori*, Fatores de risco, Prevenção

Abstract

Background: Gastric cancer is the second most common extracolonic cancer in Lynch syndrome. A higher risk has been reported in countries with high incidence of other risk factors for gastric cancer. Since Portugal is a country with intermediate risk of gastric cancer, we can predict an increased risk of gastric cancer in Portuguese families with Lynch syndrome. Although endoscopy can be used for gastric cancer screening in patients with Lynch syndrome, the effectiveness of screening is not well established.

Objectives: To determine the prevalence of pre-malignant conditions/lesions and malignant lesions in the sample of patients with Lynch syndrome. To discuss strategies for reducing risk of gastric cancer in patients with Lynch syndrome.

Methods: The sample consists of 36 adult patients with a Lynch syndrome positive genetic study. Epidemiological data were collected to characterize the sample, and the presence/absence of pre-malignant conditions/lesions and malignant lesions was determined. Data were collected by consulting the clinical process and analyzed using the *Microsoft Excel* statistical tools.

Results: The sample of 36 patients with Lynch syndrome was derived from 17 distinct families, of which 8 registers family history of gastric cancer. The average age of the sample is 53.3 ± 12.62 years. The prevalence of *H. pylori* infection in this sample is 77.8% (n = 28; 95% [61.9% -88.3%]). Of the 36 patients, 36.1% (n = 13, 95% CI [22.5% -52.4%]) have pre-malignant conditions. Of these, in 38.5% (n = 5, 95% CI [17.8% -64.5%]) examination for *H. pylori* is negative. Patients with Lynch syndrome showed a prevalence of gastric atrophy of 33.3% (n = 12, 95% CI [20.2% -49.7%]), 2.8% (n = 1, 95% CI [0.5% -14.2%]) isolated body atrophy, 8.3% (n = 3, 95% [2.9% -21.8%]) extensive atrophy, 16.7% (n = 6, 95% CI [7.9% -31.9%]) intestinal metaplasia, 2.8% (n = 1, 95% CI [0.5% -14.2%]) isolated body intestinal metaplasia and 2.8% (n = 1, 95% [0.5% -14.2%]) extensive intestinal metaplasia. The average age of patients with premalignant conditions is 59.1 ± 9.1 years.

Conclusions: Although the results suggest a high prevalence of premalignant conditions in patients with Lynch syndrome, further studies are needed to determine whether there is a significantly increased risk of gastric cancer in these patients, justifying a systematic and periodic endoscopic surveillance.

Key words: Lynch Syndrome, Gastric cancer, Screening, Endoscopy, Premalignant lesions, *Helicobacter pylori*, Risk factors, Prevention

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Ricardo Marcos Pinto e à Dr.^a Ângela Rodrigues, pela orientação e saber transmitidos, pelas opiniões e críticas sempre construtivas e pelo total apoio e disponibilidade.

À Dr.^a Margarida Lima, por ter acompanhado a origem deste trabalho, por toda a compreensão e incansável dedicação.

Lista de Abreviaturas

AAS – ácido acetilsalicílico

CHP - Centro Hospitalar do Porto

EDA – Endoscopia Digestiva Alta

H. pylori – *Helicobacter pylori*

IBP – Inibidor da bomba de prótons

IC – Intervalo de confiança

MSI – Instabilidade de microssatélites

SL – Síndrome de Lynch

Índice

Resumo	3
Palavras chave: Síndrome de Lynch, Cancro gástrico, Rastreio, Endoscopia, Lesões pré-malignas, <i>Helicobacter pylori</i> , Fatores de risco, Prevenção	3
Abstract	4
Key words: Lynch Syndrome, Gastric cancer, Screening, Endoscopy, Premalignant lesions, <i>Helicobacter pylori</i> , Risk factors, Prevention	4
Agradecimentos	5
Lista de Abreviaturas	6
Introdução	8
Materiais e Métodos	10
Resultados	12
Discussão	14
Referências	21
Anexos	24

Introdução

O Síndrome de Lynch (SL) é um síndrome de predisposição genética ao cancro, caracterizado pela ocorrência de neoplasias síncronas e metácrônicas, com início em idade precoce. Esta é uma doença genética autossómica dominante que resulta da mutação de um de quatro genes de reparação do DNA (MLH1, MSH2, MSH6, e PMS2), associando-se a tumores com expressão de instabilidade de microssatélites (MSI).⁽¹⁾⁽²⁾

As neoplasias mais comuns no SL são os cancros colorretal e do endométrio. Estudos iniciais, baseados nos critérios de Amsterdão para o diagnóstico do síndrome em famílias de alto risco, encontraram um risco de 82% de desenvolvimento de cancro colorretal ao longo da vida, sendo a idade média do diagnóstico aos 44 anos. Cerca de dois terços destes cancros ocorrem no colón proximal.⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾ Estudos mais recentes em heterozigotos para a variante patogénica do MLH1 e MSH2 estimaram riscos mais baixos, de 66-69% no homem, 43-52% na mulher, e uma idade média de diagnóstico de 61 anos.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

Mulheres afetadas têm 25-60% de probabilidade de desenvolverem cancro do endométrio ao longo da vida, o que faz deste a segunda neoplasia mais comum no SL.⁽³⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Para além destas neoplasias, o SL está associado a um maior risco de cancro do estômago, ovário, hepatobiliar, trato urinário, intestino delgado, sistema nervoso central e glândulas sebáceas.⁽¹⁾

O cancro do estômago é a segunda neoplasia extracólica mais comum no SL, com um risco estimado ao longo da vida de 6-13%. A idade média de diagnóstico é de 56 anos. O risco é superior em homens com a variante patogénica do MSH2.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ Percentagens de risco mais elevadas têm sido reportadas em países com alta incidência de outros fatores de risco para cancro gástrico, como elevada incidência de infeção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), tabagismo, elevado consumo de sal e compostos nitrogenados. Este facto sugere que o fenótipo do SL, incluindo o a frequência de cancro extracólico, varia de acordo com o espectro neoplásico da população de referência.⁽¹²⁾

Segundo os dados do projeto Globocan 2012, Portugal está entre os países com incidência intermédia de cancro gástrico, com uma taxa de incidência padronizada para a idade de 13,1 casos por 100000 habitantes (18,2 casos por 100000 homens; 8,8 casos

por 100000 mulheres).⁽¹³⁾ O cancro gástrico representa a 5ª causa de morte por cancro em Portugal, com o dobro da mortalidade da União Europeia e a maior entre os países da Europa Ocidental. Embora a mortalidade por cancro gástrico esteja a diminuir na Europa, em Portugal regista-se o declínio mais lento, quando comparado com os outros países europeus.⁽¹⁴⁾

Por conseguinte, pode-se prever um risco aumentado de cancro gástrico em famílias portuguesas com SL, comparado ao risco para estas famílias em países com baixa incidência de cancro gástrico.

O adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal é o mais frequente cancro gástrico no SL.⁽¹⁵⁾ Este difere do adenocarcinoma de tipo difuso, frequentemente associado a mutações do CDH1 e que se caracteriza pela falta de adesão celular entre as células neoplásicas, que impede a formação de estruturas glandulares.⁽¹⁴⁾ Ao contrário do tipo difuso, em que não há condições/lesões pré-malignas,⁽¹⁴⁾ o adenocarcinoma de tipo intestinal segue um modelo de carcinogénese que pressupõe a progressão lenta de estádios precoces de gastrite crónica para gastrite atrófica e metaplasia intestinal, progredindo para displasia e, finalmente, carcinoma.⁽¹⁶⁾

Esta cascata precursora possibilita a deteção precoce de condições/lesões pré-malignas em doentes de alto risco, abrindo uma janela preventiva pela possibilidade de intervenção atempada, impedindo assim a progressão para cancro gástrico.

Embora a endoscopia digestiva alta (EDA) possa ser usada para o rastreio do cancro gástrico em doentes com SL, a efetividade do rastreio não está bem estabelecida, com resultados contraditórios em diferentes estudos.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾ Pelo contrário, a colonoscopia a cada 1 a 2 anos com início entre os 20 e os 25 anos ou 2 a 5 anos antes do caso mais precoce na família é unanimemente aceite, reduzindo a incidência de cancro do cólon em indivíduos com SL.⁽¹⁾⁽¹⁸⁾

Assim, sendo Portugal um país de risco intermédio de cancro gástrico, coloca-se a hipótese de existir uma aceleração da sequência de inflamação-atrofia-metaplasia-displasia-carcinoma nos doentes com SL, resultando num maior risco de cancro gástrico em idade precoce, comparando com indivíduos sem mutação. Será este risco suficientemente alto para justificar o rastreio de cancro gástrico em doentes com SL através da realização periódica de EDA? Esta é a questão que se procura discutir no presente estudo.

Materiais e Métodos

Critérios de revisão da literatura

Para a revisão da literatura foi consultada a base de dados eletrónica *Medline*, o motor de busca *Google* e a ferramenta eletrónica de consulta *PubMed*. Foram selecionados artigos de revisão e artigos originais, em língua inglesa e portuguesa, publicados entre 1989 e 2014. As palavras-chave escolhidas foram “Lynch Syndrome”, “Gastric cancer”, “screening”, “endoscopy”, “pre-malignant lesions”, “*Helicobacter pylori*”, “risk factors” e “prevention”.

Algumas das fontes selecionadas foram sugeridas e facultadas pelos orientadores.

Desenho do estudo

Tipo de estudo

Estudo de investigação clínica, institucional, de carácter descritivo, observacional e transversal, e de âmbito clínico e epidemiológico.

Universo, população e amostra

Doentes adultos com SL seguidos na Consulta de Risco Oncológico do Centro Hospitalar do Porto (CHP).

O método de amostragem é não aleatório, por conveniência, com um tamanho amostral de 36 doentes.

Seleção dos participantes

Foram selecionados os doentes com estudo genético positivo para Síndrome de Lynch que frequentaram a Consulta de Risco Oncológico do CHP desde 2009 a Janeiro de 2015, que realizaram EDA e biópsia nesse período.

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

- Ser doente da Consulta de Risco Oncológico do CHP.
- Ter estudo genético positivo para SL.
- Ter idade superior a 18 anos.

- Frequentar a consulta no período de 2009 a Janeiro de 2015 e ter realizado EDA e biópsia nesse período.

Critérios de exclusão

- Idade superior a 80 anos.
- Comorbilidades clinicamente relevantes.
- História de cirurgia gástrica.

Material e métodos

Instrumentos de recolha de dados

Os dados foram colhidos durante o mês de Maio de 2015 através da consulta do processo clínico em papel e do processo clínico eletrónico, usando a aplicação informática *SAM*. O registo dos dados foi feito com o auxílio de um formulário de colheita de dados, que pode ser consultado em anexo.

Foram colhidos dados epidemiológicos, tendo em vista a caracterização da amostra, nomeadamente: sexo, idade, tipo de mutação, história familiar de cancro gástrico e infeção por *H. pylori*. O *status* positivo para infeção por *H. pylori* é definido por um resultado positivo na serologia e/ou histologia.

Foi também determinada a presença/ausência de condições e lesões pré-malignas ou malignas registadas nas EDA e resultados histológicos consultados, nomeadamente: atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia (baixo grau ou alto grau) e carcinoma.

Análise de dados

Análise descritiva das variáveis epidemiológicas, nomeadamente o sexo, a idade, tipo de mutação, história familiar de cancro gástrico e infeção por *H. pylori*.

Determinação da prevalência de condições e lesões pré-malignas e malignas em EDA e biópsias realizadas na amostra de doentes incluídos no estudo.

Os dados foram analisados recorrendo às ferramentas estatísticas do *Microsoft Excel*, nomeadamente cálculo de médias, desvios-padrão, proporções e intervalos de confiança.

Resultados

Os 36 doentes com SL incluídos no estudo provêm de 17 famílias distintas, em oito das quais se regista história familiar de cancro gástrico. Apenas foram incluídos doentes com estudo genético positivo, 58% (n=21) com mutação do gene MSH2, 28% (n=10) com mutação em MLH1 e 14% (n=5) com mutação em MSH6.

Metade dos doentes é do sexo masculino e a idade média da amostra é de 53,3±12,62 anos (23-76, 63,9% ≥50 anos). A prevalência de infeção por *H. pylori* nesta amostra de doentes com SL é de 77,8% (n=28, IC 95% [61,9%-88,3%]).

Não foram encontradas lesões malignas nas endoscopias analisadas e não se registou qualquer caso de displasia.

Dos 36 doentes incluídos, 36,1% (n=13, IC 95% [22,5%-52,4%]) apresentam condições pré-malignas na EDA. Destes, em 38,5% (n=5, IC 95% [17,8%-64,5%]) a pesquisa de *H. pylori* é negativa. Os doentes com SL apresentaram uma prevalência de atrofia do antro de 33,3% (n=12, IC 95% [20,2%-49,7%]), 2,8% (n=1, IC 95% [0,5%-14,2%]) de atrofia do corpo isolada, 8,3% (n=3, IC 95% [2,9%-21,8%]) de atrofia extensa, 16,7% (n=6, IC 95% [7,9%-31,9%]) de metaplasia intestinal do antro, 2,8% (n=1, IC 95% [0,5%-14,2%]) de metaplasia intestinal do corpo isolada e 2,8% (n=1, IC 95% [0,5%-14,2%]) de metaplasia intestinal extensa.

A idade média dos doentes com condições pré-malignas é de 59,1±9,1 anos (45-76 anos, 53,8% com idade ≥60 anos).

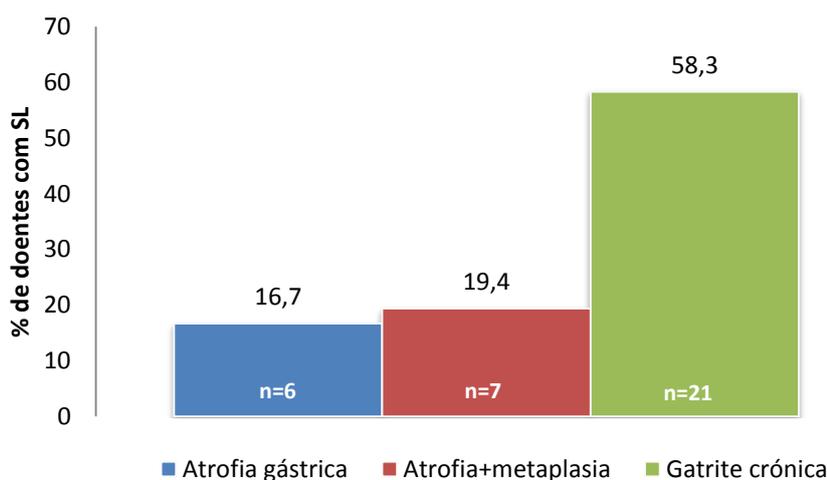


Figura I – Prevalência de condições pré-malignas e gastrite crónica na amostra de doentes com SL.

CANCRO GÁSTRICO EM SÍNDROME DE LYNCH NUM PAÍS DE RISCO INTERMÉDIO

Mais de metade dos doentes (58,3%, n=21, IC 95% [42,2%-72,9%]) têm gastrite crónica, tendo na sua maioria (90,5%, n=19, IC 95% [71,1%-97,3%]) um resultado positivo para a presença de *H. pylori*. A idade média destes doentes é de 48,6 anos±13,2 (23-75 anos, 76,2% com idade <60 anos).

Dois dos doentes incluídos na amostra não apresentam qualquer alteração histológica na EDA.

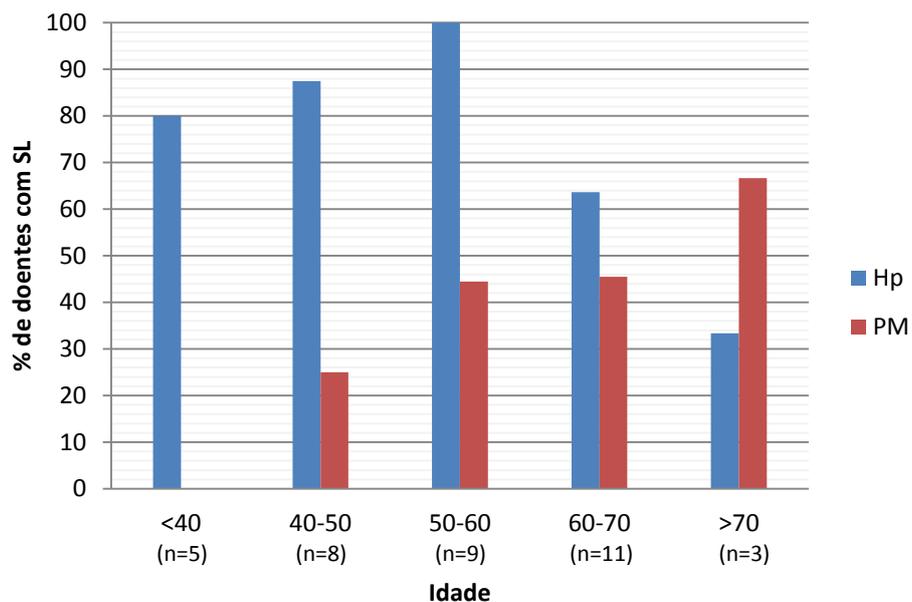


Figura II – Prevalência de infecção *H. pylori* e condições gástricas pré-malignas por grupo etário. Hp: Infecção por *H. pylori*; PM: lesões gástricas pré-malignas.

Discussão

Os resultados obtidos, em comparação com os de uma população portuguesa de 100 doentes dispépticos,⁽¹⁹⁾ sugerem uma maior tendência a condições pré-malignas nos doentes com SL (Tabela I). No entanto, a diferença registada pode estar associada à idade mais avançada da amostra de doentes com SL. Segundo um estudo original holandês, que determinou a prevalência de condições/lesões pré-malignas em indivíduos assintomáticos, indivíduos com condições/lesões pré-malignas são significativamente mais velhos que aqueles com mucosa gástrica normal ou gastrite não atrófica (média de idade de 60,0 versus 52,5 anos; 95% IC [3,7-11,5], $p < 0,01$). Nesse estudo, as condições/lesões pré-malignas ocorreram predominantemente em indivíduos com mais de 60 anos. A metaplasia intestinal e a displasia foram mais prevalentes nos grupos etários mais altos.⁽²⁰⁾ Outros estudos, realizados noutras partes do mundo, demonstram que a prevalência de condições/lesões gástricas pré-malignas aumenta com a idade.⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

	Lynch (n=36)	Doentes dispépticos (n=100)
Idade média	53.3	42.6
Masculino, n (%)	18 (50%)	41 (41%)
Hp positivos, n (%)	28 (77,8%)	59 (59%)
Atrofia antro, n (%)	12 (33,3%)	19 (19%)
MI antro, n (%)	6 (16,7%)	13 (13,0%)
Atrofia corpo isolada, n (%)	1 (2,8%)	1 (1,0%)
MI corpo isolada, n (%)	1 (2,8%)	0 (0%)
Atrofia extensa, n (%)	3 (8,3%)	4 (4,0%)
MI extensa, n (%)	1 (2,8%)	1 (1,0%)

Tabela I – Características epidemiológicas e prevalência de condições pré-malignas nos doentes com SL incluídos no presente estudo e numa amostra de doentes de 100 dispépticos.⁽¹⁹⁾

Outra das possíveis explicações para uma maior prevalência de condições pré-malignas na amostra de doentes com SL seria a elevada prevalência de infeção *H. pylori* (77,8% versus 59%). Todavia, numa percentagem relativamente elevada de doentes

com condições pré-malignas (38,5%, n=5) não há evidência de infecção por *H. pylori*, o que poderá sugerir que outros fatores de risco de carcinogénese do cancro gástrico possam estar envolvidos.

O adenocarcinoma gástrico está fortemente associado à infecção por *H. pylori*. A colonização por esta bactéria aumenta o risco de desenvolver cancro gástrico pelo menos seis vezes, sendo por isso um importante *trigger* carcinogénico.⁽²⁴⁾ Assim, a *H. pylori* é o principal fator de risco independente para cancro gástrico e considerado um promotor do desenvolvimento de condições e lesões precursoras.⁽²⁵⁾ A primeira destas condições parece ser a inflamação gástrica, que, tendo um carácter crónico e persistente, pode progredir para perda de glândulas gástricas, com consequente perda de células especializadas e da função secretora, que conduz ao desenvolvimento de atrofia gástrica.⁽²⁶⁾ A atrofia gástrica pode subsequentemente progredir para metaplasia intestinal, displasia e, finalmente, carcinoma.⁽²⁵⁾ Na metaplasia intestinal, as células colunares do epitélio gástrico são substituídas por células de morfologia intestinal, enquanto a displasia é histologicamente caracterizada por uma variação do tamanho, forma e orientação das células epiteliais e um aumento e atipia do núcleo.⁽²⁷⁾

Por conseguinte, erradicação da infecção por *H. pylori* tem o potencial de reduzir o risco de desenvolvimento de cancro gástrico.⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾ Assim, se a infecção por *H. pylori* está presente em doentes com condições/lesões pré-malignas, estes devem ser submetidos a tratamento para erradicação da bactéria, no sentido de prevenir o desenvolvimento de displasia de alto grau e carcinoma (Nível de evidência 1+, grau de recomendação B).⁽¹⁶⁾ Tendo em conta estas recomendações, no presente estudo, de entre os 13 doentes com condições pré-malignas, os 8 com resultado positivo para infecção por *H. pylori* têm indicação para tratamento de erradicação da bactéria.

Pensa-se que possa existir um “ponto sem retorno” na cascata histológica de carcinogénese do adenocarcinoma gástrico, a partir do qual a erradicação da *H. pylori* terá menos potencial de prevenção desta patologia. Há evidência de que, a partir do momento em que a metaplasia intestinal está estabelecida, embora a erradicação da *H. pylori* contribua para retardar a progressão desta condição pré-maligna, esta não permite a sua regressão, sendo menos efetiva na prevenção do cancro gástrico.⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾ Por outro lado, a erradicação da bactéria resulta numa melhoria significativa da atrofia do corpo gástrico.⁽³³⁾ Assim, é importante que a deteção das condições/lesões pré-malignas ocorra numa fase precoce da cascata de carcinogénese, quando a erradicação da infecção por *H. pylori* tem maior potencial para prevenir o cancro gástrico. Não obstante, o potencial de

proteção é maior se a infeção por *H. pylori* for erradicada antes do desenvolvimento de condições pré-malignas.⁽³⁴⁾

A Tabela II resume as informações chave do *Maastricht IV/Florence Consensus Report* sobre infeção por *H. pylori* e prevenção do cancro gástrico.⁽³²⁾

Afirmação	Nível de evidência científica	Grau de Recomendação
A infeção por <i>H. pylori</i> é o fator de risco mais consistente para cancro gástrico. A sua eliminação é, portanto, a mais promissora estratégia para reduzir a incidência de cancro gástrico.	1a	A
A erradicação da <i>H. pylori</i> retarda ou para a progressão da atrofia gástrica. Em alguns casos pode haver regressão da atrofia.	1a	A
Há forte evidência de que a erradicação da <i>H. pylori</i> reduz o risco de desenvolvimento de cancro gástrico.	1c	A
O risco de cancro gástrico pode ser reduzido mais efetivamente quando o tratamento de erradicação é feito antes do desenvolvimento de condições pré-malignas.	1a	A
A erradicação da <i>H. pylori</i> para prevenção do cancro gástrico deve ser feita em populações de alto risco.	1c	A
A erradicação da <i>H. pylori</i> para prevenção do cancro gástrico deve ser considerada nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> ✓ História familiar em primeiro grau de cancro gástrico; ✓ História prévia de neoplasia gástrica tratada por resseção endoscópica ou gastrectomia subtotal; ✓ Pangastrite severa, gastrite predominante do corpo ou atrofia; ✓ Inibição crónica da produção ácida gástrica (período superior a 1 ano); ✓ Fortes fatores de risco ambientais para cancro gástrico (exemplo: tabagismo pesado); ✓ Medo de cancro gástrico. 	1a – 4	A
Condições pré-neoplásicas de alto risco requerem	2c	A

vigilância endoscópica. Estudos prospetivos são necessários para determinar a periodicidade do follow-up.

Tabela II – *H. pylori* e cancro gástrico: Pontos-chave para as estratégias de prevenção. ⁽³²⁾

Um grupo Europeu de peritos (grupo de Mallorca), recomenda que os portadores de mutação para SL sejam testados e, caso o resultado seja positivo, tratados para infeção por *H. pylori*.⁽³⁵⁾ A presença de infeção por *H. pylori* em 77,8% dos doentes com estudo genético positivo para SL pode representar um fator de risco significativo neste contexto. Nessa perspetiva, todos os doentes que no presente estudo têm resultado positivo para infeção por *H. pylori* (n=28), deveriam ser submetidos a tratamento de erradicação, independentemente da presença de condições pré-malignas.

Para confirmar o sucesso do tratamento de erradicação da infeção por *H. pylori* devem ser usados testes não invasivos, nomeadamente o teste respiratório da ureia ou o teste do antigénio fecal monoclonal. Estes testes devem ser realizados pelo menos 4 semanas após o término do tratamento.⁽³²⁾

Além da presença de condições/lesões pré-malignas, a sua extensão intragástrica é também considerada um fator determinante do risco de desenvolvimento de cancro gástrico, com influência na estratégia clínica a adotar.⁽²⁵⁾

Doentes com atrofia ou metaplasia intestinal leve a moderada, localizada ao antro não necessitam de *follow-up* (Nível de evidência 4, recomendação grau D), sendo apenas submetidos a erradicação da infeção por *H. pylori*, caso esta esteja presente. Por outro lado, os doentes com atrofia e/ou metaplasia intestinal extensa (afetando o antro e o corpo gástrico) devem ser submetidos a endoscopia periódica (nível de evidência 2++, grau de recomendação B), a cada 3 anos (nível de evidência 4, grau de recomendação D). Mais estudos são necessários para apurar a custo-efetividade desta estratégia.⁽¹⁶⁾

Doentes com displasia sem lesão visível na endoscopia devem ter um seguimento cuidadoso, com realização de endoscopia imediatamente e após 6 a 12 meses para os doentes com displasia de alto grau e após 12 meses para os doentes com displasia de baixo grau (nível de evidência 2+, grau de recomendação C). Para os doentes com displasia ou carcinoma endoscopicamente visível, a lesão deve ser estadiada e removida.⁽¹⁶⁾ A Figura III mostra um resumo das abordagens propostas para doentes com condições/lesões gástricas pré-malignas.

Por conseguinte, segundo estas recomendações, no presente estudo, pelo menos 3 dos 13 doentes com lesões pré-malignas, por apresentarem lesões de atrofia e/ou metaplasia extensa, têm indicação para vigilância endoscópica, com uma periodicidade de 3 anos.

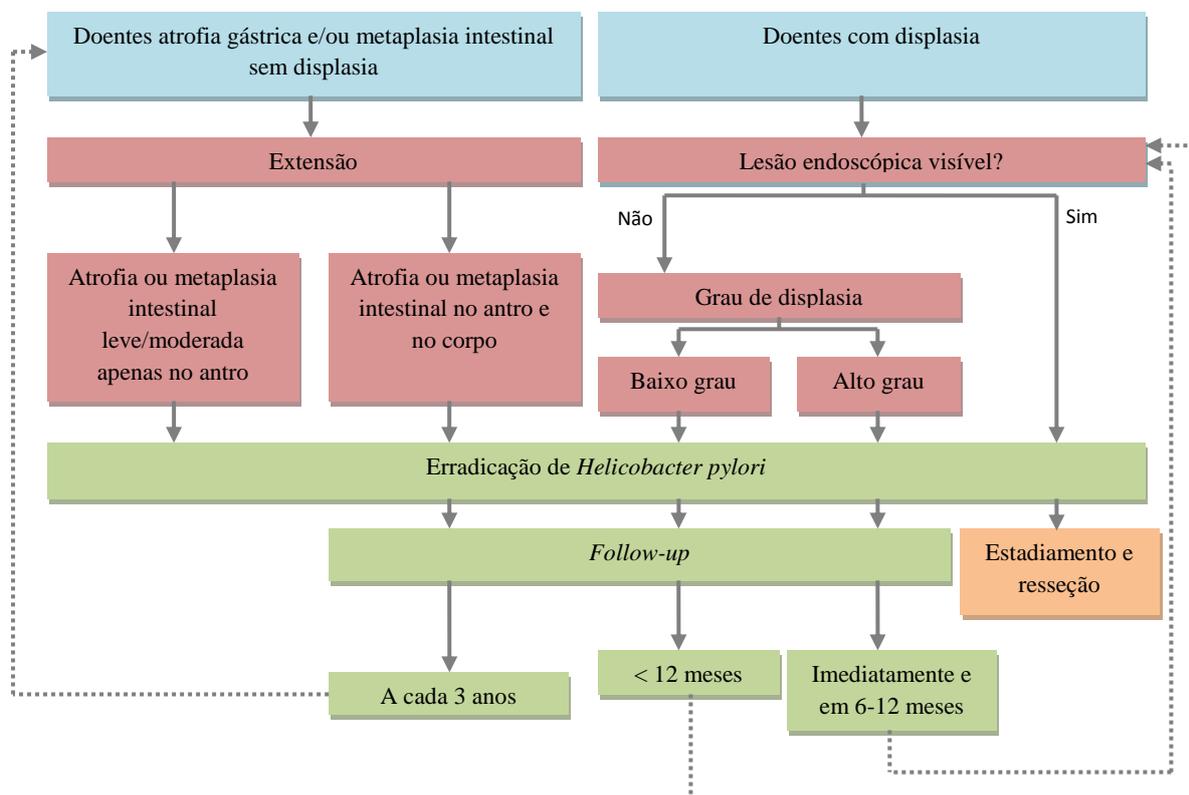


Figura III – Resumo das abordagens propostas para doentes com condições/lesões gástricas pré-malignas. (Adaptado)⁽¹⁶⁾

Outro fator que pode explicar os resultados obtidos é a história familiar de cancro gástrico em 8 das 17 famílias incluídas no estudo. A agregação familiar de cancro gástrico parece assumir alguma importância em cerca de 10% dos casos, em particular em parentes em primeiro grau de doentes com cancro gástrico de início precoce.⁽²⁵⁾ Num estudo caso-controlo os familiares em primeiro grau de doentes com cancro gástrico apresentaram uma prevalência aumentada de infeção por *H. pylori* (82% vs 65%, $p=0,001$) e atrofia ou metaplasia intestinal extensas (19% vs 0%, $p<0,001$). Estes resultados são corroborados na literatura e parecem ser independentes da fonte de controlos usada, reforçando a recomendação para o rastreio e tratamento da infeção por *H. pylori* nestes casos e sugerindo que uma vigilância endoscópica possa ser adequada, embora esta estratégia não seja consensual.⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾

Assim, para além de serem testados e tratados para a infeção *H. pylori*, deve-se ponderar a inclusão dos doentes com SL e história familiar em primeiro grau de cancro gástrico num programa de vigilância endoscópica periódica.

O rastreio do cancro gástrico apenas é custo-efetivo em países de alto risco, como o Japão, em que este está recomendado a partir dos 40 anos, mesmo na ausência de fatores de risco específicos. Este rastreio em massa tem sido efetivo na deteção precoce do cancro gástrico e na melhoria do *outcome* cirúrgico.⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾ Num estudo desenvolvido na Coreia, uma das áreas de maior prevalência de cancro gástrico a nível mundial, o risco de cancro gástrico em membros de famílias com SL foi significativamente superior ao risco na população geral, particularmente em doentes jovens (quarta e quinta década), pelo que a vigilância endoscópica sistemática e periódica destes doentes é recomendada desde uma idade precoce.⁽¹²⁾

Por outro lado, um estudo realizado na Finlândia, uma área de baixa incidência de cancro gástrico, não mostrou diferença significativa na prevalência de lesões pré-malignas entre doentes com estudo genético positivo para SL e o grupo controlo, formado por familiares sem mutação. Admite-se assim não haver justificação para recomendar a vigilância endoscópica sistemática dos doentes com SL.⁽¹⁷⁾

No entanto, em países com uma incidência intermédia desta doença, como é o caso de Portugal, os doentes com alto risco, podem beneficiar de um programa de vigilância específico.

Limitações do estudo

Uma das limitações do estudo é o seu reduzido tamanho amostral, limitado pelo número de doentes com estudo genético positivo para SL seguidos na consulta de risco oncológico do CHP. Uma estratégia para contornar este problema seria a realização de um estudo multicêntrico, por forma a aumentar o tamanho da amostra e o poder estatístico dos resultados.

Outra das limitações do estudo é a ausência de um grupo de controlo, que permitiria comparar a prevalência de condições e lesões pré-malignas em doentes com SL com a prevalência das mesmas lesões na população geral e daí poder inferir se há um aumento estatisticamente significativo de risco na população em estudo, que justifique a realização periódica de EDA nestes doentes. Uma possibilidade seria selecionar o grupo controlo entre os membros de famílias com SL com estudo genético

negativo.⁽¹⁷⁾ Outra hipótese seria selecionar o grupo controlo a partir de uma população de doentes dispépticos ou da população geral. Estes tipos de grupo controlo são igualmente apropriados para estudos de agregação familiar de cancro gástrico.⁽³⁶⁾

Por forma a definir se o SL está efetivamente associado ao desenvolvimento de fenótipo de risco para cancro gástrico seria importante realizar um estudo coorte, com um período de follow-up que permita determinar se há um aumento da velocidade de evolução das lesões diagnosticadas na EDA, que sugira uma aceleração da sequência de inflamação-atrofia-metaplasia-displasia-carcinoma nos doentes com SL.

Importância do estudo

Este estudo permite caracterizar a população de doentes com SL seguidos na consulta de risco oncológico do CHP e refletir sobre a aplicação estratégias de redução do risco de cancro gástrico, como a erradicação de *H. pylori* e a vigilância endoscópica em doentes com história familiar em primeiro grau de cancro gástrico ou lesões de atrofia e metaplasia extensas.

Pode ser também um ponto de partida para a realização de outros estudos, com maior poder estatístico, incluindo esta população.

Conclusão

Em conclusão, o cancro gástrico é ainda um cancro prevalente por todo o mundo e um grave problema de saúde em vários países. Não obstante, diferentes taxas de incidência devem conduzir a diferentes atitudes. Na população ocidental o rastreio na população geral não é custo-efetivo, todavia, o rastreio de subgrupos de alto risco pode ser benéfico.

Embora os resultados sugiram uma prevalência elevada de condições pré-malignas em doentes com SL, mais estudos são necessários para determinar se há um aumento significativo do risco de cancro gástrico nestes doentes, em comparação com familiares sem mutação, que justifique uma vigilância endoscópica sistemática e periódica.

Referências

1. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, Stephens K, editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2013 Nov 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
2. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2002 Oct 1;51(suppl 5):v21–7.
3. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1999 Apr 12;81(2):214–8.
4. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*. 1993 May;104(5):1535–49.
5. Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review. *Cancer*. 1996 Sep 15;78(6):1149–67.
6. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, et al. Calculation of Risk of Colorectal and Endometrial Cancer Among Patients with Lynch Syndrome. *Gastroenterology*. 2009 Nov;137(5):1621–7.
7. Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin J-P, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):415–21.
8. Stoffel EM, Turgeon DK, Stockwell DH, Zhao L, Normolle DP, Tuck MK, et al. Missed Adenomas During Colonoscopic Surveillance in Individuals with Lynch Syndrome (HNPCC). *Cancer Prev Res Phila Pa*. 2008 Nov;1(6):470–5.
9. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Oct 15;19(20):4074–80.
10. Watson P, Vasen HFA, Mecklin J-P, Bernstein I, Aarnio M, Jarvinen HJ, et al. The Risk of Extra-colonic, Extra-endometrial Cancer in the Lynch Syndrome. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2008 Jul 15;123(2):444–9.
11. Capelle LG, Van Grieken NCT, Lingsma HF, Steyerberg EW, Klokman WJ, Bruno MJ, et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):487–92.
12. Park YJ, Shin KH, Park JG. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2000 Aug;6(8):2994–8.
13. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. [cited 2014 Oct 17]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

14. Pedro Narra Figueiredo, Leopoldo Matos. *Gastroenterologia Fundamental*. Lidel; 2013. 536 p.
15. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Järvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1997 Oct 21;74(5):551–5.
16. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries A, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2011 Dec 23;44(01):74–94.
17. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, Julkunen R, Aaltonen LA, Sarna S, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2002 May;37(5):574–7.
18. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines - Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal* [Internet]. 2014 [cited 2014 May 16]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf
19. Marcos-Pinto R. Characterization of a population with increased risk of gastric cancer: first degree relatives of patients with early onset carcinoma. [Internet] [Tese de Doutoramento]. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/Universidade do Porto; 2013 [cited 2015 Apr 28]. Available from: http://sigarra.up.pt/icbas/en/publs_pesquisa.FormView?p_id=93194
20. Den Hoed CM, van Eijck BC, Capelle LG, van Dekken H, Biermann K, Siersema PD, et al. The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: Predicting the future incidence of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2011 May;47(8):1211–8.
21. Kuipers EJ, Uytendaele AM, Peña AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet*. 1995 Jun 17;345(8964):1525–8.
22. Russo A, Maconi G, Spinelli P, Felice GD, Eboli M, Andreola S, et al. Effect of lifestyle, smoking, and diet on development of intestinal metaplasia in *H. pylori*-positive subjects. *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1402–8.
23. Sipponen P, Kimura K. Intestinal metaplasia, atrophic gastritis and stomach cancer: trends over time. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1994 Dec;6 Suppl 1:S79–83.
24. Group H and CC. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001 Sep 1;49(3):347–53.
25. Areia M, Pimentel-Nunes P, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. Gastric cancer: an opportunity for prevention. *Cancro Gástrico: Uma Oportunidade para Prevenção* [Internet]. 2013 [cited 2015 Apr 21]; Available from: <http://repositorio.chporto.pt/handle/10400.16/1634>
26. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996 Oct;20(10):1161–81.

27. De Vries AC, Kuipers EJ. Epidemiology of Premalignant Gastric Lesions: Implications for the Development of Screening and Surveillance Strategies. *Helicobacter*. 2007 Nov 1;12:22–31.
28. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772–81.
29. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Mégraud F, Xiao S-D, et al. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol*. 2005 Sep;100(9):2100–15.
30. Leung WK, Lin S-R, Ching JYL, To K-F, Ng EKW, Chan FKL, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2004 Sep 1;53(9):1244–9.
31. Wong BC-Y, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):187–94.
32. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May 1;61(5):646–64.
33. Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SWH, Huang Z, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion*. 2011;83(4):253–60.
34. Moayyedi P, Wason C, Peacock R, Walan A, Bardhan K, Axon AT, et al. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter*. 2000 Dec;5(4):206–14.
35. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013 Feb 13;gutjnl – 2012–304356.
36. Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M, Carneiro F, Machado JC, Figueiredo C, Reis CA, et al. First degree relatives and familial aggregation of gastric cancer: who to choose for control in case-control studies? *Fam Cancer*. 2012 Mar;11(1):137–43.
37. Marcos-Pinto R, Carneiro F, Dinis-Ribeiro M, Wen X, Lopes C, Figueiredo C, et al. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jun 1;35(12):1451–9.
38. Yamazaki H, Oshima A, Murakami R, Endoh S, Ubukata T. A long-term follow-up study of patients with gastric cancer detected by mass screening. *Cancer*. 1989 Feb 15;63(4):613–7.
39. Kampschöer GH, Fujii A, Masuda Y. Gastric cancer detected by mass survey. Comparison between mass survey and outpatient detection. *Scand J Gastroenterol*. 1989 Sep;24(7):813–7.

Anexos

ANEXO 1: Formulário de colheita de dados

ANEXO 2: Parecer Final do DEFI/Gabinete Coordenador de Investigação do CHP

ANEXO 3: Parecer da Comissão de Ética para a Saúde

ANEXO 4: Autorização do Conselho de Administração do CHP

ANEXO 5: Parecer da Direção Clínica do CHP

ANEXO 1: Formulário de colheita de dados

FORMULÁRIO DE COLHEITA DE DADOS

Data:

Doente Nº:

Dados epidemiológicos

Sexo: Masculino Feminino

Idade: _____

Tipo de mutação: MLH1 MSH2 MSH6 PMS2

História familiar de cancro gástrico: Não Sim

Dados Clínicos

Endoscopia Digestiva Alta:

- Atrofia
- Metaplasia Intestinal
- Displasia - Baixo grau Alto grau
- Carcinoma

Infeção por *H. pylori*? Sim Não

ANEXO 2: Parecer Final do DEFI/Gabinete Coordenador de Investigação do CHP



CANCRO GÁSTRICO EM SÍNDROME DE LYNCH NUM PAÍS DE RISCO INTERMÉDIO

082-15 (076-DEFI/071-CES) Trabalho Académico de Investigação no âmbito da disciplina de Dissertação/Projeto/Relatório de estágio do Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS)

Data de Recepção no Gabinete Coordenador da Investigação (GCI): 20/03/2015

Aluno/Investigador Principal:

Liliana Cristina Flores Silva – Aluna do 6º Ano do MIM do ICBAS/UP.

Orientador/ Supervisor no Centro Hospitalar do Porto (CHP)

Ricardo José Marcos Pinto – Médico Gastrenterologista, Assistente Hospitalar, Departamento de Medicina, Serviço de Gastrenterologia, do CHP.

Regente da Disciplina

António Martins da Silva – Médico, Professor Catedrático Convidado do ICBAS, Regente da Disciplina Dissertação/Projeto/Relatório do MIM do ICBAS/UP.

Resumo do Estudo:

- **Local do Estudo:** Departamento de Medicina, Serviço de Gastrenterologia, do CHP.
- **Desenho do estudo:** Institucional, observacional, clínico, transversal, prospetivo.
- **Objetivo Principal:** Proceder à caracterização epidemiológica e clínica de doentes com Síndrome de Lynch, incluindo a determinação da prevalência de condições e lesões pré-neoplásicas detectadas na realização de endoscopia digestiva alta (EDA) e avaliar a utilização da EDA para rastreio de cancro gástrico nestes doentes.

- **Participantes no estudo:** Doentes com Síndrome de Lynch, seguidos na consulta de risco oncológico.
- **Tamanho da amostra:** Não discriminado.
- **Duração do estudo:** Início 03/2015; conclusão 05/2015.
- **Metodologia:**
 - A Aluna/ Investigadora pretende realizar a colheita de: dados pessoais, informação clínica, dados laboratoriais de imagem e resultado da biópsia gástrica.
 - A colheita de dados será realizada por consulta do processo clínico (em papel e eletrónico) e da aplicação informática transversal SAM, depreende-se que sob supervisão do Prof. Doutor Ricardo Pinto.
 - O formulário de registo de dados foi enviado. É referido que o registo de dados será anonimizado.
 - No formulário serão recolhidos dados clínicos e epidemiológicos: nº. do doente, sexo, idade, tipo de mutação (gene afectado), história familiar de cancro gástrico, infecção por *H. pylori* e resultados associados à realização da EDA (atrofia, metaplasia intestinal, displasia e carcinoma).
 - São garantidas a protecção da identidade dos participantes e a confidencialidade dos dados recolhidos.
 - Não foi referida a obtenção de consentimento informado dos participantes.

Requisitos Preenchidos:

- Pedidos de autorização dirigidos ao Conselho de Administração e Conselho de Gestão do Departamento de Medicina e Serviço de Gastrenterologia.
- Termo de Responsabilidade do Aluno/Investigador Principal (Liliana Silva).



- Termo de Responsabilidade do Regente da Disciplina (Prof. Doutor António Martins da Silva).
- Termo de Responsabilidade do Orientador no CHP (Prof. Doutor Ricardo Pinto).
- Autorização do Director do Departamento de Medicina do CHP (Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro).
- Autorização do Director do Serviço de Gastrenterologia do CHP (Prof. Doutora Isabel Pedroto).
- Formulário de registo da colheita de dados.

APRECIÇÃO e PARECER FINAL do DEFI/Gabinete Coordenador de Investigação do CHP:

A proposta de investigação "CANCRO GÁSTRICO EM SÍNDROME DE LYNCH NUM PAÍS DE RISCO INTERMÉDIO" foi avaliada pelo Gabinete Coordenador de Investigação, não tendo suscitado dúvidas ou questões a esclarecer.

PARECER FAVORÁVEL do Gabinete Coordenador de Investigação do CHP

O Gabinete Coordenador de Investigação dá por concluída a análise do processo, sendo enviado à Aluna/ Investigadora o Parecer elaborado para conhecimento.

Tendo em conta que o estudo envolve colheita de dados pela Aluna/ Investigadora a partir do processo clínico no âmbito de um trabalho de investigação, sem consentimento informado escrito por parte dos doentes envolvidos, o processo é enviado para a Comissão de Ética para avaliação dos aspectos éticos.

Deve ser aguardada a comunicação da autorização institucional para a realização do estudo.

Centro Hospitalar do Porto, 30 de Março de 2015

Márcia Oliveira, Gabinete Coordenador de Investigação

Isabel Fonseca, Responsável pela área dos Estudos de Investigação,
DEFI/ Gabinete Coordenador de Investigação

ANEXO 3: Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do CHP

centro hospitalar
do Porto

Hospital de Santo António Maternidade Júlio Dinis Hospital Maria Pia

Largo Professor Abel Salazar
4099-001 PORTO
www.hus.lpt

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

APRECIÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 8.4.2015	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Cancro gástrico em síndrome de Lynch num país de risco intermédio"		Ref.º: 2015.082(076-DEFI/071-CES)
Protocolo/Versão: Trabalho Académico – Mestrado Integrado em Medicina (MM)	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador: Liliana Silva ICBAS

A Comissão de Ética para a Saúde – CES do CHP, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização de **Trabalho Académico – Mestrado Integrado em Medicina (MM)** acima referenciado:

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da CES presentes:

Presidente: Dr.ª Luisa Bernardo

Dr.ª Paulina Aguiar, Dr.ª Fernanda Manuela, Enf.ª Paula Duarte, Prof.ª Carla Teixeira, Prof.ª Doutora Maria Manuel Araújo Jorge, Dr. Jorge Andrade da Silva

Resultado da votação:

PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior.

AUTORIZADO
Dr. Severo Torres
Adjunto do Diretor Clínico

Data: 27/10/15

Data 8.4.2015

A Presidente da CES

Dr.ª Luisa Bernardo

ANEXO 4: Autorização do Conselho de Administração do CHP



Hospital Santo António | Hospital Maria Pia | Maternidade Júlio Dinis | Hospital Joaquim Urbano

Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 PORTO
www.hgsa.pt

Exma. Sra.
Liliana Silva
Aluna do ICBAS

ASSUNTO: Trabalho Académico - MIM - “Cancro gástrico em síndrome de Lynch num país de risco intermédio” - N/ REF.ª 2015.082(076-DEFI/071-CES)

O Conselho de Administração do CHP **autoriza** a realização do estudo de investigação acima mencionado nesta Instituição, no Serviço de Gastrenterologia, sendo Investigador Principal, a aluna do ICBAS, Liliana Silva.

O estudo de investigação foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde e pelo Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP, bem como pela Direção Clínica, tendo obtido Parecer Favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
28/11/2015

Dr. SOLLER ALLEGRO	Dr.ª ÉLIA GOMES
Presidente	Vogal Executiva
Dr. PAULO BARBOSA	Dr. RUI PEDROSO
Director Clínico	Vogal Executivo
Enf.ª EDUARDO ALVES	
Enfermeiro Director	

* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.ª.

ANEXO 5: Parecer da Direção Clínica do CHP

centro hospitalar
do Porto

Hospital de Santo António Maternidade Júlio Dinis Hospital Maria Pia

Largo Professor Abel Salazar
4099 - 001 PORTO
www.hgsa.pt

APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE TRABALHO ACADÉMICO - MIM

Título: "Cancro gástrico em síndrome de Lynch num país de risco intermédio"	Ref.ª: 2015.082(076-DEFI/071-CES)
	Investigador: Liliana Silva Aluna do ICBAS

DIREÇÃO DE ENFERMAGEM: <input checked="" type="checkbox"/> NÃO SE APLICA <input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: _____	DIREÇÃO CLÍNICA: <input checked="" type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: Dr. PAULO BARBOSA Diretor Clínico - CHP Data: <u>27/04/15</u>
--	---

Em conformidade. Pode ser autorizado

Prof.ª Doutora Luísa Lobato
Diretora do DEFI

21/04/2015

Prof.ª Doutora Luísa Lobato
Diretora do DEFI