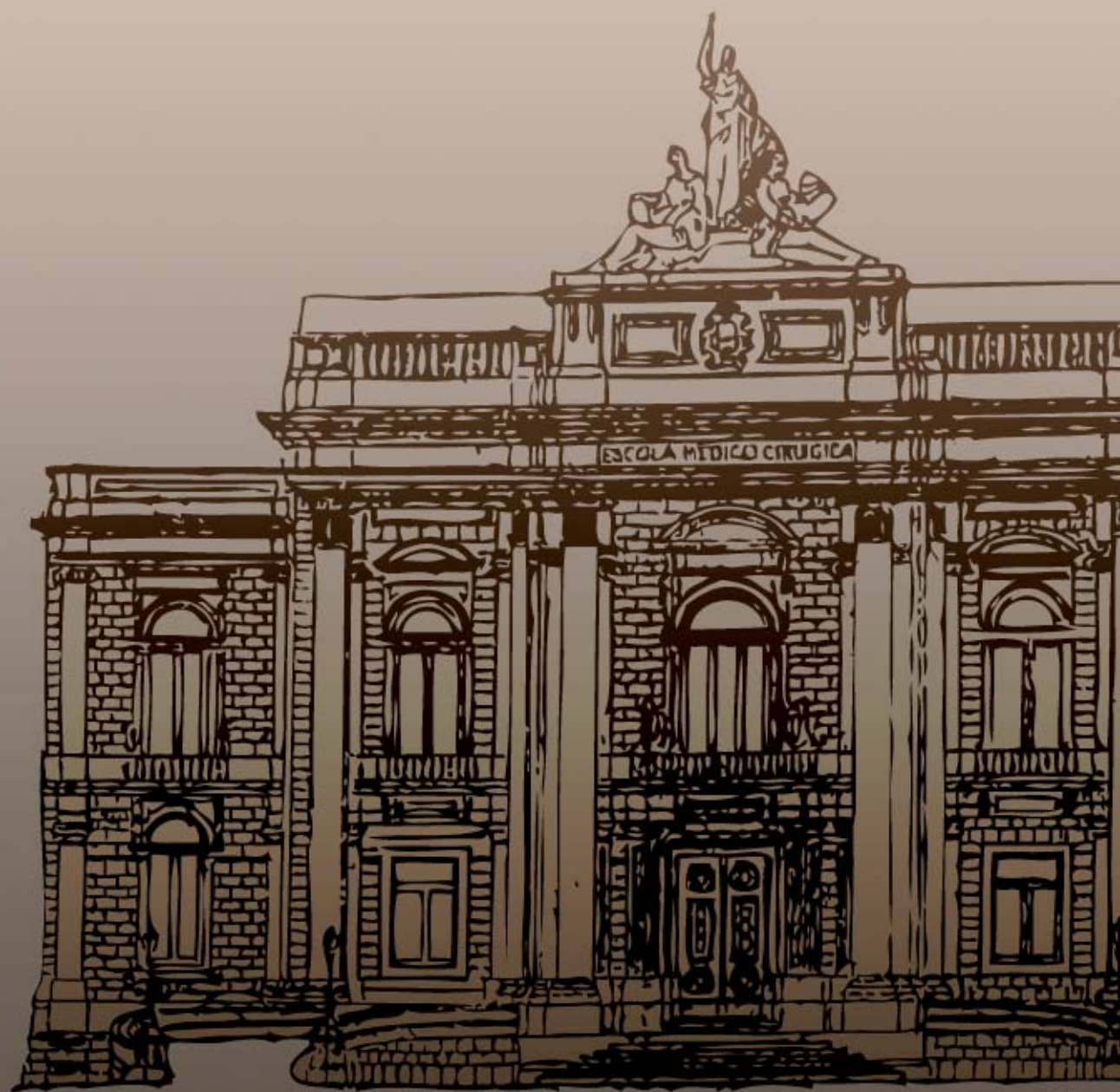


ANTÓNIO CALDEIRA FRADIQUE

MECANISMOS BIOPATOLÓGICOS DA METASTIZAÇÃO  
GANGLIONAR NO CARCINOMA GÁSTRICO  
IMPLICAÇÕES PARA A CIRURGIA RADICAL



**DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA A DOUTORAMENTO EM CIRURGIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE LISBOA**

**UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA  
2009**

**MECANISMOS BIOPATOLÓGICOS DA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR  
NO CARCINOMA GÁSTRICO.  
IMPLICAÇÕES PARA A CIRURGIA RADICAL.**



# ÍNDICE DO TEXTO

DEDICATÓRIA.....	5
AGRADECIMENTOS .....	7
PREÂMBULO.....	9
RESUMOS.....	11
<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>I.1 – CARCINOMA GÁSTRICO.</b>	
<b>ESTADO ACTUAL DO PROBLEMA .....</b>	<b>17</b>
<b>I.2 – FACTORES ETIOPATOGÉNICOS .....</b>	<b>20</b>
<b>I.3 – FACTORES DE PROGNÓSTICO.....</b>	<b>21</b>
<b>I.4 – MODALIDADES TERAPÊUTICAS .....</b>	<b>22</b>
<b>I.4.1 – TERAPÊUTICAS NÃO CIRÚRGICAS .....</b>	<b>22</b>
<b>I.4.2 – TRATAMENTO CIRÚRGICO .....</b>	<b>25</b>
a) FUNDAMENTAÇÃO DA CIRURGIA RADICAL .....	25
b) EXTENSÃO DA GASTRECTOMIA .....	27
c) EXTENSÃO DA LINFADENECTOMIA .....	29
d) MORTALIDADE E MORBILIDADE .....	40
<b>I.5 – ESTUDO DA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR. ANÁLISE</b>	
<b>INDIVIDUAL DOS PARÂMETROS CONSIDERADOS .....</b>	<b>44</b>
<b>I.5.1 – PARÂMETROS ANÁTOMO-CLÍNICOS .....</b>	<b>44</b>
<b>I.5.2 – PARÂMETROS ANÁTOMO-PATOLÓGICOS .....</b>	<b>48</b>
<b>I.5.3 – PARÂMETROS ONCOBIOLÓGICOS .....</b>	<b>62</b>
a) MARCADORES TUMORAIS SÉRICOS CONVENCIONAIS .....	62
b) MARCADORES MOLECULARES .....	63
<b>II. OBJECTIVOS .....</b>	<b>81</b>
<b>II.1 – HIPÓTESE .....</b>	<b>81</b>
<b>II.2 – OBJECTIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS .....</b>	<b>82</b>
<b>III. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>83</b>
<b>III.1 – MATERIAL .....</b>	<b>83</b>
<b>III.2 – MÉTODOS .....</b>	<b>83</b>
<b>III.2.1 – PROTOCOLO EXPERIMENTAL .....</b>	<b>83</b>
<b>III.2.2 – PROTOCOLO CIRÚRGICO .....</b>	<b>84</b>
<b>III.2.3 – PARÂMETROS ESTUDADOS .....</b>	<b>86</b>
<b>III.2.4 – ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>88</b>
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>89</b>
<b>IV.1 – DISTRIBUIÇÃO .....</b>	<b>89</b>
<b>IV.2 – TAXA DE RESSECABILIDADE .....</b>	<b>89</b>
<b>IV.3 – QUADRO RESUMO .....</b>	<b>90</b>

<b>IV.4 – EXTENSÃO DA GASTRECTOMIA</b> .....	91
<b>IV.5 – EXTENSÃO DA LINFADENECTOMIA. AVALIAÇÃO GLOBAL DA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR</b> .....	92
<b>IV.6 – MORBILIDADE E MORTALIDADE</b> .....	94
<b>IV.7 – SOBREVIVÊNCIA</b> .....	95
<b>IV.8 – CARACTERÍSTICAS GLOBAIS E DA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR</b> .....	95
<b>IV.8.1 – PARÂMETROS ANÁTOMO-CLÍNICOS</b> .....	95
<b>IV.8.2 – PARÂMETROS ANATOMO-PATOLÓGICOS</b> .....	105
<b>IV.8.3 – PARÂMETROS ONCOBIOLÓGICOS</b> .....	116
a) MARCADORES TUMORAIS SÉRICOS CONVENCIONAIS .....	116
b) MARCADORES MOLECULARES .....	118
<b>IV.8.4 – CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES EM FUNÇÃO DA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR</b> .....	130
<b>IV.8.5 – QUADRO DE CONJUNTO</b> .....	152
<b>V. DISCUSSÃO</b> .....	157
<b>V.1 – TERAPÊUTICA CIRÚRGICA</b> .....	159
<b>V.1.1 – EXTENSÃO DA GASTRECTOMIA</b> .....	159
<b>V.1.2 – EXTENSÃO DA LINFADENECTOMIA</b> .....	160
<b>V.1.3 – RESULTADOS DO PRESENTE ESTUDO</b> .....	161
<b>V.2 – ANÁLISE DO RISCO DE METASTIZAÇÃO GANGLIONAR</b> .....	168
<b>V.2.1 – PARÂMETROS ANÁTOMO-CLÍNICOS</b> .....	168
<b>V.2.2 – PARÂMETROS ANATOMO-PATOLÓGICOS</b> .....	177
<b>V.2.3 – PARÂMETROS ONCOBIOLÓGICOS</b> .....	184
a) MARCADORES TUMORAIS SÉRICOS CONVENCIONAIS .....	184
b) MARCADORES MOLECULARES .....	186
<b>V.2.4 – CARACTERIZAÇÃO DA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR SÍNTESE GLOBAL E PROPOSTA DE ANÁLISE</b> .....	193
<b>VI – CONCLUSÕES</b> .....	201
<b>VI.1 – CONCLUSÕES DE ORDEM GERAL</b> .....	201
<b>VI.2 – CONCLUSÕES ESPECÍFICAS. ESTADIOS N</b> .....	204
<b>VII – CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	207
<b>VIII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	209

## **DEDICATÓRIA**

**À minha Família, a quem gostaria de ter podido dedicar mais tempo e que soube compreender as minhas ausências provocadas por uma profissão cada vez mais exigente. Nunca poderei compensar o suficiente as minhas falhas, nem agradecer todo o apoio que recebi ao longo dos anos e, em particular agora, na fase de elaboração deste trabalho.**

**À minha mulher, Maria José e aos meus filhos Patrícia, Inês e António, sustentáculos e motivação de uma vida.**

**Aos meus pais, pela lição de vida e por todo o amor que me deram.**



## AGRADECIMENTOS

Como se refere no preâmbulo, a realização deste trabalho só foi possível devido à colaboração inter-institucional que se desenvolveu. Esta colaboração entre instituições foi mantida por pessoas a quem é devida uma justa palavra de reconhecimento.

Por outro lado, todo este projecto se baseou num trajecto profissional do candidato, englobando as vertentes universitária e hospitalar, que sofreu várias influências ao longo dos anos e que, por sua vez, influenciou vários colaboradores, que vieram a participar na execução do trabalho realizado.

Para todos o meu bem-hajam.

Quero, no entanto, agradecer em particular àqueles que de mais perto exerceram a sua influência e apoio:

- Ao Prof. Doutor António Rendas, Magnífico Reitor da UNL. Ao longo dos 26 anos em que trabalhei no Departamento de Fisiopatologia da FCML, foi constante a sua amizade e a sua orientação pedagógica e científica, quer como Director do Departamento, quer como Director da Faculdade. A decisão de desenvolver este trabalho deve-se muito ao seu estímulo. Também a ele se deve a procura de apoios e o acompanhamento de todo o trabalho e da elaboração do texto.

Assim, muito naturalmente, é ele o orientador empenhado desta tese de doutoramento.

- À Prof<sup>a</sup> Doutora Fátima Carneiro, cujo prestígio e rigor científico são reconhecidos internacionalmente, agradeço o aconselhamento e a coordenação dos estudos realizados no IPATIMUP, que são parte fundamental do presente trabalho. Agradeço igualmente a sua intervenção como co-orientadora da tese.

- Ao Prof. Doutor Manuel Sobrinho Simões, Director do IPATIMUP, personalidade de referência internacional da investigação biomédica, agradeço o empenho com que apoiou o projecto desde a primeira hora, disponibilizando o apoio do IPATIMUP nos estudos de oncobiologia, sem os quais o trabalho não teria sido possível.

- Ao Prof. Doutor José Fragata, enquanto responsável da Disciplina de Cirurgia II, pela confiança manifestada e pelo aconselhamento.

- À Dr<sup>a</sup> Fernanda Cabrita, pelo seu profundo empenhamento no projecto do estudo do cancro gástrico no CHLC, desde o seu início. Ao seu esforço enquanto directora do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital S. José se ficou a dever o desenvolvimento de áreas de oncobiologia na instituição, que constituem um importante componente do presente trabalho.

- À Dr<sup>a</sup> Alexandra Pupo e à Dr<sup>a</sup> Luísa Quaresma, pela sua amizade, pela partilha profissional de muitos anos, pelo seu envolvimento e participação no projecto desde a sua fase inicial e nas suas várias vertentes.



- À Prof<sup>a</sup> Doutora Raquel Seruca pela sua disponibilidade para o estudo da Instabilidade de Microssatélites, detectando aspectos inéditos referentes a este marcador.
- À Dr<sup>a</sup> Manuela Martins, pela sua colaboração no estudo realizado no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital S. José e ao Dr. Xiaogang Wen pela colaboração no estudo da Caderina-E.
- Ao Prof. Doutor Amadeu Pimenta, e ao Prof. Doutor Miguel Correia, pelo aconselhamento e pelo incentivo.
- À Prof<sup>a</sup> Doutora Ana Luísa Papoila, pelo apoio no estudo estatístico.
- Ao Dr. Gualdino Silva, ao Dr. Jorge Esteves e à Dr<sup>a</sup> Ana Palma-Rosa, pela colaboração no desenvolvimento do projecto a nível hospitalar.
- Ao Prof. Doutor Esperança Pina, ao Prof. Doutor Santos Bessa, ao Prof. Doutor José Rueff e à Prof<sup>a</sup> Doutora Teresa Gamboa, pelo seu estímulo.
- Ao saudoso Dr. Cabrita Carneiro, mestre e amigo, que sempre me estimulou na via do desenvolvimento profissional, em todas as suas facetas. Ao Dr. Marques da Costa e ao saudoso Dr. Norberto Costa, amigos que, enquanto directores do Serviço de Cirurgia do Hospital de S. José, permitiram que se criassem as condições para o desenvolvimento do projecto cirúrgico.
- Às equipas de Anestesiologia e de Enfermagem do Bloco Operatório do Serviço de Cirurgia 1 do Hospital S. José, pelo apoio na execução do programa cirúrgico. Aos técnicos dos laboratórios do IPATIMUP, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital S. José e do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, pelo empenhamento na preparação das amostras do estudo laboratorial.
- Ao Dr. Alfredo Kong pela elaboração das gravuras anatómicas.
- Ao Dr. Luís Santos pela execução da capa.
- O desenvolvimento do projecto só foi possível com o suporte económico e logístico de várias estruturas. Agradeço à Fundação Oriente, na pessoa do seu Presidente, Dr. Carlos Pulido Valente Monjardino, pela sua amizade pessoal e pelo apoio no financiamento do projecto. À Liga Portuguesa Contra o Cancro agradeço o financiamento do trabalho inicial que integra a presente dissertação. Ao Conselho de Administração e à Direcção Clínica do Centro Hospitalar de Lisboa Central agradeço o apoio na criação das condições para o desenvolvimento do estudo de marcadores moleculares no Serviço de Anatomia Patológica.

A todos os colegas do Serviço de Cirurgia 1 do CHLC, que coordeno e, em particular, aos elementos da minha equipa, pelo companheirismo profissional e pelo esforço de todos na obtenção de bons padrões de desempenho profissional.

## PREÂMBULO

*Todo o interesse na doença e na morte é apenas outra expressão de interesse na vida - Thomas Mann*

A constatação de que, no mundo em geral e em Portugal em particular, o carcinoma gástrico continua a ser um grave problema para a saúde das populações, enquanto segunda causa oncológica de morte, exige um esforço para melhor conhecimento da doença, em busca de melhores meios de a controlar. Só pela conjugação do esforço de muitos será possível conseguir avanços significativos.

O estudo que dá suporte à presente dissertação é exemplo de um trabalho de colaboração inter-institucional.

No caso do carcinoma gástrico, esta colaboração justifica-se ainda mais porque os tratamentos não cirúrgicos não têm capacidade curativa e as terapêuticas adjuvantes e neo-adjuvantes são ainda campo de investigação e de polémica científica, apesar de alguns avanços recentes. Em consequência, a cirurgia continua a ser a única solução com capacidade curativa.

Sendo a metastização ganglionar o principal factor de prognóstico independente, a ressecção ganglionar assumiu uma importância capital no tratamento do cancro gástrico, sobretudo a partir dos trabalhos dos cirurgiões e investigadores japoneses nos anos sessenta do século XX.

O facto de, na mesma época, os cirurgiões do hemisfério ocidental, em particular McNeer (1951, 1958) nos EUA, não terem conseguido bons resultados com a linfadenectomia, influenciou negativamente o tratamento do cancro gástrico no Ocidente.

Os estudos prospectivos britânico e holandês, sem suporte de credibilidade, com resultados desastrosos, baseados na quase ausência de experiência neste tipo de cirurgia, contribuíram ainda mais para o atraso e maus resultados no Ocidente.

Se a cirurgia com linfadenectomia alargada provou ser um método terapêutico eficaz, a verdade é que se acompanha de morbilidade significativa. Por outro lado, uma percentagem expressiva de doentes não carece deste tipo de intervenção, ou porque não apresentam metastização ganglionar ou porque esta se limita aos gânglios peri-gástricos. Podem, em consequência, ser poupados à agressão deste tipo de cirurgia.

Torna-se por isso importante poder detectar, na fase pré-operatória, os doentes que não carecem de linfadenectomia.

Para isso é fundamental compreender os mecanismos da metastização ganglionar.

O problema deixa assim de ser exclusivamente cirúrgico e passa a ter um importante componente fisiopatológico, de base oncobiológica.

Esta visão constituiu para mim um desafio aliciante, uma vez que sou desde o início da minha formação profissional um cirurgião com fundadas raízes fisiopatológicas. Aliás, o projecto de doutoramento iniciou-se na Disciplina de Fisiopatologia e veio a terminar na de Cirurgia.

A cirurgia, para ser exercida com racionalidade, carece de se fundamentar, entre outras áreas, na fisiopatologia. Por outro lado, a fisiopatologia, quando procura explicar os mecanismos da doença, necessita de se apoiar e articular nos conhecimentos gerados por outras áreas da Medicina. No presente caso foi necessário recorrer à bioquímica, à histologia, à citologia, à imunocitoquímica e à biologia molecular, bem como à endoscopia digestiva, avaliação metabólica e imagiologia.

Esta multidisciplinaridade só foi possível porque aos meios próprios da Faculdade de Ciências Médicas e do Centro Hospitalar de Lisboa (CHLC) se juntaram as capacidades do IPATIMUP, centro de referência internacional na investigação do cancro gástrico.

Só com esta conjugação de esforços se conseguiram obter alguns resultados que poderão abrir caminho para uma abordagem diferente de alguns doentes com carcinoma gástrico.

## RESUMO

A constatação de que o carcinoma gástrico continua a ser a segunda causa de morte por doença oncológica no mundo em geral e em particular em Portugal, assim como a verificação da elevada incidência e letalidade no nosso país, justifica uma particular atenção a esta doença.

Apesar de avanços recentes na acção adjuvante e neo-adjuvante de terapêuticas não cirúrgicas, com algumas referências a melhorias na sobrevivência, estas terapêuticas não têm eficácia curativa. Sendo assim, a cirurgia continua a constituir a única esperança de cura no carcinoma gástrico. Em consequência, a correcta selecção da técnica a aplicar, assim como a sua correcta execução, vão ter influência marcante na sobrevivência do doente.

Os estudos dos centros oncológicos diferenciados em várias zonas geográficas demonstraram que a cirurgia radical, com adequada extensão da gastrectomia e com linfadenectomia alargada permite obter as melhores sobrevivências.

**O tipo de cirurgia mais praticado nos referidos centros oncológicos diferenciados é a gastrectomia com linfadenectomia D2**, ou seja, com excisão da segunda estação ganglionar. Este tipo de cirurgia não aumenta a mortalidade, mas aumenta a morbilidade.

No entanto, verifica-se que muitos doentes não desenvolvem metastização que atinja a estação ganglionar de nível 2 e, por outro lado, muitos outros ultrapassam esta estação ganglionar.

Ou seja, **a linfadenectomia D2 é exagerada para alguns doentes, é necessária e suficiente para muitos, mas pelo contrário, é insuficiente para outros.**

A questão radica na necessidade de equilíbrio em oferecer a cada doente a cirurgia necessária para obter a melhor sobrevivência, ainda que à custa de maior morbilidade e, por outro lado, conseguir identificar os factores que determinam que alguns doentes não necessitem de ser submetidos a uma terapêutica tão agressiva.

Se a primeira questão é eminentemente cirúrgica, a segunda é eminentemente fisiopatológica e consiste em compreender os mecanismos da metastização ganglionar no carcinoma gástrico, de modo a poder prever a incidência e a extensão da metastização ganglionar em cada doente em particular e, assim, adequar a terapêutica.

No estudo de 50 doentes, que elaborámos, a interpretação fisiopatológica apoia-se na avaliação de parâmetros aceites como convencionais e de parâmetros oncobiológicos.

Dentro dos parâmetros convencionais estudámos a localização do tumor, a sua dimensão, a classificação de Borrmann, as alterações metabólicas, a gastrina sérica, a citologia peritoneal, a infecção pelo *Helicobacter pylori* (Hp), a metaplasia intestinal, a classificação de Ming, a classificação de Lauren, a invasão em profundidade da parede gástrica (T), a metastização ganglionar (N), a metastização do hilo esplénico, a metastização do ligamento hepato-duodenal, a metastização no “early gastric cancer”, a classificação TNM, o CEA, o CA19.9 e o CA72.4 séricos.

Para identificar quais os marcadores oncobiológicos mais adequados, efectuámos uma revisão da literatura relativamente a: Ki-67, p53, caderina-E, *ERBB2*, Instabilidade de Microssatélites, MUC 1, Sialil Tn e Sialil Lewis X.

De acordo com os resultados referidos na literatura, seleccionámos para o estudo os seguintes marcadores: Ki-67, p53, caderina-E, *ERBB2* e Instabilidade de Microssatélites.

Relacionámos todos estes parâmetros com a metastização ganglionar, nos aspectos de frequência da metastização, número de gânglios metastizados (classificação N da UICC) e metastização das cadeias ganglionares distais (classificação N japonesa).

No que se refere à execução do programa cirúrgico, foram obtidos níveis de radicalidade semelhantes ou superiores aos referidos na literatura internacional, com frequência de complicações ao nível da referida na literatura europeia.

No que se refere ao estudo dos factores de metastização ganglionar verificámos que os parâmetros que apresentam maior relação com a frequência da metastização são: a dimensão  $\geq 5$ cm; a profundidade de invasão da parede (T) atingindo as camadas profundas; o tipo infiltrativo na classificação de Borrmann; a expressão de Ki-67  $> 75\%$ ; a expressão de p53 positiva; a expressão de caderina-E anormal; a associação de Ki-67  $\geq 50\%$  + caderina-E anormal + p53 positiva; a associação de dimensão  $\geq 5$ cm + p53 positiva; a associação de T3/T4 + p53 positiva; a presença de marcadores tumorais elevados. A ausência de metastização ganglionar ou a metastização limitada à primeira estação ganglionar, em que é suficiente uma cirurgia conservadora de tipo D1, relaciona-se com: a dimensão  $< 5$ cm; a invasão em profundidade da parede (T) limitada às camadas superficiais; a ausência de expressão de p53; a ausência de níveis elevados de marcadores tumorais.

Recorrendo ao estudo dos quatro parâmetros que podem ser determinados no pré-operatório – dimensão, invasão em profundidade, expressão de p53 e marcadores tumorais convencionais foi possível identificar 75% dos tumores N0 e 50% do conjunto dos tumores N0 + N1, ou seja, os tumores que não carecem de linfadenectomia alargada.

Estudando a dimensão, a presença de Hp, a invasão em profundidade, os níveis elevados de marcadores tumorais, a expressão de p53, de Ki-67, de Caderina-E e de Instabilidade de Microssatélites foi possível caracterizar os tumores que envolvem maior risco de invadir as cadeias ganglionares distais e que, portanto, carecem de linfadenectomia alargada.

**Verifica-se assim que, com esta metodologia, é possível identificar uma percentagem significativa dos casos que não carecem de linfadenectomia alargada assim como daqueles que necessitam deste tipo de cirurgia.**

## ABSTRACT

The evidence that gastric carcinoma remains the second cause of death by oncologic disease all over the world and also in Portugal, as well as the proof of the high incidence and mortality in our country, are good reasons to pay special attention to this disease.

In spite of some advances in non-surgical treatments, these do not have curative efficacy.

So, surgery is still the only treatment that offers the hope of cure. Therefore, the correct selection of the surgical technique to be applied in each case and its correct execution will determine the patient survival.

Studies from reference centers worldwide gave evidence of the higher survival rate in patients treated with adequate gastrectomy and extended lymphadenectomy.

Radical gastrectomy with D2 lymphadenectomy is the most worldwide surgical option, which means second level lymph node station excision. This kind of surgery increases morbidity, but does not increase mortality.

However, we verify that some patients don't exhibit metastases in the second nodal station and, so, they do not need a such extended procedure, which has high morbidity.

However, other patients present with node metastases which reach third level nodal chains.

In other words, D2 lymphadenectomy is excessive for some patients, essential and enough for many others, and still insufficient for a third group.

To identify such patients requires the understanding of the mechanisms of nodal metastases, which is mainly a physiopathological problem.

In the present study, the physiopathological explanation is based on the evaluation of conventional and oncobiological parameters.

Among the conventional parameters we have studied tumour localization and size, Borrmann classification, metabolic changes, seric gastrin, peritoneal cytology, *Helicobacter pylori* (Hp) infection, intestinal metaplasia, Ming and Lauren classifications, gastric wall invasion (T), lymph node metastases (N), splenic hilum and hepatoduodenal ligament nodal metastases, TNM classification, CEA, CA 19.9, CA 72.4 and nodal metastases in "early gastric cancer".

Concerning molecular oncobiological markers we have reviewed the literature of the following: Ki-67, p53, E-cadherin, *ERBB2*, Microsatellite Instability, MUC 1, Syalil Tn and Syalil Lewis X. According to the results, the following markers were selected: Ki-67, p53, E-cadherin, *ERBB2* and Microsatellite instability.

All these parameters were correlated with three features: frequency of lymph node metastases, number of lymph nodes affected (UICC N classification) and lymph node metastases in distal nodal chains (Japanese N classification).

Concerning the surgical procedure, we performed radical surgery similar or more extensive than that usually reported with mortality and morbidity rates similar to what is reported in European literature. We conclude that the parameters more related with the occurrence of nodal metastases are: size  $\geq$  5cm, wall invasion depth (T) reaching deep layers, Borrmann classification, Ki-67 expression  $> 75\%$ , p53 positive expression, E-cadherin abnormal expression, association of Ki-67  $\geq 50\%$  + abnormal E-Caderin + positive p53, association of size  $\geq 5\text{cm}$  + positive p53, association of T3/T4 + positive p53 or the presence of high levels of tumour markers.

The absence of lymph node metastases or metastases limited to the first station, where a D1 conservative surgery is enough, are related with size  $< 5\text{cm}$ , wall invasion limited to the superficial layers (T), absence of p53 expression and absence of high levels of tumour markers.

Analysing specifically the four parameters that we can evaluate before surgery – size, depth of invasion, p53 expression and conventional tumour markers, it has been possible to identify 75% of N0 tumours and 50% of the assemblage of N0 + N1 tumours, this meaning that these tumours do not need extended lymphadenectomy.

Studying size, Hp infection, depth of invasion, levels of tumour markers, p53, Ki-67 and E-cadherin expression and also Microsatellite instability, it has been possible to identify the tumours with higher risk of invasion of distal lymph node chains, wich need an extended lymphadenectomy.

In the present study it was possible to identify a significant percentage of cases not needing an extended lymphadenectomy. It was also possible to identify most of the cases needing such extensive surgery.

## RESUMÉE

L'adenocarcinome gastrique est encore la deuxième cause de mort pour maladie oncologique dans tout le monde et aussi au Portugal. Ça justifie une forte attention sur cette maladie.

La chirurgie à visée curatrice est encore le seul traitement qui peut assurer la guérison, au delà de quelques avances des traitements non chirurgicaux.

La gastrectomie radical avec curage ganglionnaire de type D2 est la technique que assure l'amélioration de la survie.

Cependant, quelques malades n'ont pas besoin d'une dissection aussi étendue, parce que le cancer n'atteint pas le deuxième relais ganglionnaire. Pour quelques autres ce traitement n'est pas suffisant, parce que le troisième relais est atteint.

Nous avons ainsi un problème de ordre physiopatologique. Il nous faut connaître la biologie de la métastatisation ganglionnaire, pour pouvoir prévoir l'envahissement des ganglions.

Pour essayer de comprendre ce problème nous avons étudiés plusieurs facteurs, soit traditionaux, soit donnés d'oncobiologie.

Les facteurs traditionaux que nous avons étudiés sont: la localisation de la tumeur, sa grandeur, la classification de Borrmann, les modifications métaboliques, la gastrine, la cytologie péritonéale, l'infection par *Helicobacter pylori* (Hp), la métaplasie intestinale, la classification de Lauren, l'envahissement en profondeur (T), l'envahissement ganglionnaire (N), l'envahissement du hile splénique, l'envahissement du pédicule hépatique, l'envahissement ganglionnaire du "early gastric cancer", la Classification TNM, le CEA, le CA19.9 et le CA72-4.

Les facteurs d'oncobiologie que nous avons étudiés sont: Ki-67, p53, cadherine-E, *ERBB2* et Instabilité de Microsatellites.

On a obtenu un niveau de radicalité chirurgicale semblable à ce que est rapporté par les plusieurs auteurs, avec un taux de complications semblable.

Nous avons vérifié que les facteurs qui ont un plus fort rapport avec l'incidence de envahissement ganglionnaire sont: la grandeur  $\geq 5\text{cm}$ , un fort envahissement en profondeur (T), la classification de Borrmann, le Ki-67  $> 75\%$ , le p53 positive, le cadherine-E anormal, l'association Ki-67  $\geq 50\% +$



cadherine-E anormal + p53 positive, l'association grandeur  $\geq 5\text{cm}$  + p53 positive, l'association T3/T4 + p53 positive et la présence de marqueurs tumoraux élevés.

L'absence d'envahissement ganglionnaire ou l'envahissement limité au premier relais ganglionnaire, le cas auquel suffit une exérèse ganglionnaire de type D1, a rapport avec la grandeur  $< 5\text{cm}$ , l'envahissement en profondeur (T) limité, l'absence de p53 et l'absence de niveaux élevés de marqueurs tumoraux.

En étudiant les quatre facteurs qui peuvent être évalués avant l'intervention chirurgicale, c'est à dire – grandeur, envahissement en profondeur, p53 et marqueurs tumoraux, c'est possible identifier 75% des tumeurs N0 et 50% des tumeurs N0 + N1, soit, les tumeurs où il ne faut pas faire un curage ganglionnaire étendu.

En étudiant la grandeur, le Hp, l'envahissement en profondeur, les niveaux des marqueurs tumoraux, le p53, le Ki-67, la cadherine-E et l'Instabilité de Microsatélites, c'est possible identifier les tumeurs avec une plus forte possibilité de envahissement des deuxième et troisième relais ganglionnaires, donc ceux auxquels il faut faire un curage étendu.

# I – INTRODUÇÃO

*É aquilo que pensamos que sabemos que nos impede de aprender - Claude Bernard*

## I.1 – CARCINOMA GÁSTRICO - ESTADO ACTUAL DO PROBLEMA

O carcinoma gástrico é o quarto tumor mais prevalente a nível mundial (McLoughin et al, 2004) e a segunda causa de morte por doença oncológica, com 628 000 óbitos por ano (Kesley et al, 2005). Atinge uma dimensão significativa no nosso país, com a mais elevada taxa de incidência e mortalidade da Europa, sendo predominante no sexo masculino (2:1).

A incidência e a mortalidade por carcinoma gástrico têm sofrido uma progressiva diminuição nas últimas décadas. Por outro lado, foi identificada uma elevada incidência nos países da Europa central e oriental.

Reportando-nos à década de 80, atingia no Japão uma incidência de 50/100 000 homens e 25/100 000 mulheres, enquanto que na Itália, onde era a principal causa de morte por tumores malignos, atingia 20 em cada 100 000 habitantes.

Em algumas regiões da Colômbia a incidência era superior à do Japão, com 150 casos por 100 000 habitantes (Patiño, 1994).

Como causa de morte, por 100 000 habitantes, verificou-se a seguinte distribuição em 1986/1987:

**Japão – 40; Portugal – 29; Hungria – 28; Áustria – 27; Bulgária – 26; Itália–26; Alemanha – 24; Chile – 20; Reino Unido – 19; Uruguai – 18; Holanda-15; Dinamarca – 14; Argentina – 11; Estados Unidos da América – 8.**

No caso particular de **Portugal**, a mortalidade por tumores malignos em 100 000 habitantes, em 1987, foi a seguinte:

**Estômago – 28; Pulmão – 20; Cólon – 12; Pâncreas – 7; Recto e Anus – 6.**

Na avaliação por sexos, verificamos que no sexo masculino o cancro do pulmão tinha uma incidência ligeiramente superior ao cancro do estômago, como causa de morte - 34,8 contra 34,3. No sexo feminino a maior incidência era do cancro da mama, seguida pela do estômago – 24,2 contra 21,8 (Cardoso et al, 1992).

No entanto, nos últimos anos verificaram-se alterações significativas tanto na incidência como na mortalidade de alguns tumores. Os tumores do estômago deixaram de ser a primeira causa de morte por cancro (Ribeiro et al, 2000).

Em 1996/1998 a mortalidade por tumores malignos por 100 000 habitantes foi a seguinte: **Estômago – 22,7; Colon e recto – 23**. Verifica-se assim que, em Portugal, a mortalidade por cancro colorectal passou a ser ligeiramente superior à mortalidade por cancro gástrico.

Analisando por sexos verificaram-se as seguintes taxas:

- Sexo masculino- Incidência: **estômago** – 41,9; colorectal – 60,1; pulmão – 50,4; próstata – 53.
  - Mortalidade: **estômago** – 31; colorectal – 29,7; pulmão – 44,3; próstata – 33,2.
- Sexo feminino - Incidência: **estômago** –20,6; colorectal –35,6; pulmão– 7,5; mama–73.
  - Mortalidade: **estômago** – 14,5; colorectal – 16,3; pulmão – 6,7; mama – 24.

Constata-se que, neste período, no sexo masculino o cancro gástrico foi a terceira causa de morte por tumores, sendo a primeira o cancro do pulmão, seguido do da próstata e a quarta o cancro colorectal; no sexo feminino o cancro gástrico foi igualmente a terceira causa de morte, mas precedido agora pelo cancro da mama e pelo cancro colorectal, sendo o cancro do pulmão a quarta causa de morte.

Verificam-se variações de carácter regional, quer em valores absolutos, quer em valores comparativos com outros tumores. Em 2001, para o sexo masculino, a mortalidade por tumores colo-rectais variou entre um mínimo de 13,4 em Viseu e um máximo de 28,5 em Vila Real. Para o estômago, e igualmente para o sexo masculino, a mortalidade variou entre o mínimo de 16,7% em Coimbra e o máximo de 44,6 em Vila Real (Barros, 2006).

Quanto ao grupo etário, a incidência do cancro do estômago sobe abruptamente a partir dos 65 anos. Apenas menos que 10% dos doentes têm menos de 45 anos.

Na União Europeia, a incidência média é de 21,3 para os homens e 10,4 para as mulheres; quanto à mortalidade, é de 15,6 para os homens e 7,7 para as mulheres, ou seja, cerca de metade dos valores verificados em Portugal.

Em termos comparativos, na Coreia a incidência é de 70 para os homens e 25,7 para as mulheres. No Japão a incidência é 69,2 para os homens e 28,6 para as mulheres (Thuler, 2005). No Brasil é o 2º tumor como causa de mortalidade (Thuler, 2005). No Reino Unido é o sexto tumor mais prevalente (Dilley et al, 2001). Nos Estados Unidos representa o 13º tumor em termos de prevalência e é o 10º como causa de morte (Siewert et al,1999).

O cancro do estômago continua assim a ser um problema grave a nível mundial, mantendo-se como a segunda causa de morte por doença oncológica, segundo Parkin et al (2005).

Os dados Globocan 2002 da International Agency for Research on Cancer (IARC) permitem fazer uma avaliação comparativa.

Considerando a taxa bruta de mortalidade por 100 000 habitantes, temos os seguintes valores:

1. Em Portugal, para os homens, os valores são de 48 para o pulmão, 37 para a próstata, 34 para o colon e recto e 33,3 para o estômago.

Para as mulheres os valores são 29,6 para a mama, 25,1 para o colon e recto, 20,8 para o estômago e 10,2 para o pulmão.

Considerando a mortalidade em valores absolutos para a população global, homens e mulheres, temos 2950 casos para o colon e recto, 2844 casos para o pulmão e 2683 para o estômago.

2. Na Europa Central e Oriental, a taxa média para os homens é de 32,6, sendo de 38,5 na Federação Russa e 34 na Ucrânia.

Para as mulheres a taxa média é 20, sendo 25 na Federação Russa e 18,8 na Ucrânia.

3. Na Europa do Sul a taxa média para os homens é 22,6, sendo 33,2 para Portugal, 29,4 para a Croácia, 25,4 para a Eslovénia, 24,9 para a Macedónia, 24,8 para a Itália e 20,2 para a Espanha. Para as mulheres a taxa média é 14,3, sendo 20,8 para Portugal, 16,8 para a Eslovénia, 16,6 para a Itália e 16,5 para a Croácia.

4. Na Europa do Norte a taxa média para os homens é 15,6, sendo 33,5 para a Estónia e 29,8 para a Lituânia.

Para as mulheres a taxa média é 9,8, sendo 23,8 para a Estónia e 18,6 para a Lituânia.

5. Na Europa Ocidental a taxa média para os homens é 15,4, sendo 18,5 para a Alemanha e 17,2 para a Áustria.

Para as mulheres a taxa média é 11,5, sendo 15,5 para a Alemanha e 15 para a Áustria.

De acordo com Pinheiro (2005), Portugal apresenta a mais elevada taxa de mortalidade por cancro gástrico na União Europeia, tanto para homens como para mulheres. Portugal é também o país da UE em que a redução na mortalidade por cancro gástrico é mais lenta, continuando a ser a segunda causa de morte por doença oncológica, agregando os dois sexos.

No entanto, a tendência para a diminuição da taxa de mortalidade por carcinoma gástrico em Portugal vai manter-se nos próximos anos. De acordo com o estudo de Simões et al (2008), baseado nos dados da Direcção Geral de Saúde de 2006, a taxa de mortalidade por carcinoma gástrico no Continente foi de 24,0 por 100 000 habitantes, homens e mulheres, em 1995. Tem-se verificado uma redução progressiva: 20,1 em 2000; 17,5 em 2003; a previsão para 2015 é de 16,1.

De qualquer modo, como verificámos, há uma discrepância constante entre a incidência e a mortalidade, sendo esta última superior à de outros tumores com maior incidência. Este fenómeno atesta a agressividade biológica do carcinoma gástrico e, conseqüentemente, a necessidade de melhor conhecer a sua fisiopatologia, de forma a determinar modalidades de terapêutica mais eficazes.

**Síntese** - Apesar da progressiva diminuição do número de mortes por carcinoma gástrico, este tumor continua a ser a segunda causa de morte por doença oncológica a nível mundial e em Portugal. Portugal é o país da União Europeia com maior incidência de carcinoma gástrico.

## I.2 – FACTORES ETIOPATOGÉNICOS

A investigação da etiopatogenia do carcinoma gástrico não faz parte dos objectivos deste estudo. No entanto, os avanços científicos recentes justificam uma curta referência, até porque alguns dos factores etiopatogénicos referidos são simultaneamente factores de metastização ganglionar.

Shimizu et al (2005) consideram que antes da descoberta do *Helicobacter pylori* (Hp) eram valorizados os seguintes factores: a úlcera péptica, o adenoma gástrico, a metaplasia intestinal, a gastrite crónica e o coto gástrico. Os autores consideram que a infecção crónica por Hp induz gastrite crónica, seguida pelo desenvolvimento de metaplasia intestinal. A inflamação crónica induz proliferação e aumento do “turnover” celular, facilitando a acção dos carcinogénios químicos, como as nitrosaminas e o cloreto de sódio. Assim, o Hp teria um efeito promotor, mas não seria ele próprio o carcinogénio.

Os autores consideram ainda que a acção do Hp se faria através da transferência de proteínas virulentas, como CagA, para as células do hospedeiro.

As nitrosaminas são desde há muito consideradas como potentes agentes cancerígenos para o estômago, podendo ser exógenas ou endógenas. Segundo Lang et al (2003) a infecção por Hp produz óxido nítrico e, através desse mecanismo, é factor de indução de mutações na p53 o que, segundo Zhang (2004), facilita a formação de nitrosaminas.

O estudo EPIC-EUROGAST confirmou a relação entre nitrosaminas e carcinoma gástrico (Jakszyn, 2006).

No caso do carcinoma gástrico de tipo histológico intestinal assume-se a metaplasia intestinal como lesão pré-neoplásica. Por outro lado considera-se que a metaplasia pode ser provocada pela infecção por Hp. A resposta inflamatória secundária à infecção pelo Hp leva à produção de IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$ , evoluindo para a gastrite crónica e para a metaplasia, de acordo com Pereira (2005). Chan et al (1995) realçam a importância da expressão aumentada de Sialil Lewis X, induzida por Hp, na génese da metaplasia intestinal. Os estudos de Figueiredo et al (2002) salientam o sinergismo entre estirpes virulentas de Hp e polimorfismos pró-inflamatórios de IL-1 $\beta$  como factor de risco para o cancro do estômago.

Estes dados permitem fechar o círculo explicativo, estabelecendo a sequência entre factores ambientais, factores genéticos e carcinogénese.

Em relação aos tumores de tipo difuso ou misto não é tão marcante a influência de lesões pré-neoplásicas, embora Nogueira et al (2000) tenham documentado a evolução de polipos gástricos para carcinomas, os quais apresentam expressão de p53 em 42,8% dos casos.

Carneiro et al (1993) mostraram a evolução de polipo hiperplásico para carcinoma difuso no âmbito de polipose gástrica familiar, sem expressão de p53.

A perda de função da caderina-E é importante na génese do carcinoma gástrico difuso, em particular no âmbito do cancro gástrico familiar, como tem sido descrito em vários países. Em Portugal tem sido investigado no âmbito do IPATIMUP.

O vírus Epstein-Barr está associado a tumores com infiltração linfóide do estroma e com melhor prognóstico. Estes tumores predominam em doentes jovens do sexo masculino, são frequentemente multicêntricos e apresentam uma baixa frequência de metastização ganglionar. Os carcinomas gástricos associados a vírus Epstein-Barr representam cerca de 10% do total de carcinomas gástricos, mas representam 27% a 42% dos tumores do coto gástrico (Uozaki et al, 2008).

Alguns destes factores etiopatogénicos são desenvolvidos mais adiante, a propósito dos parâmetros estudados.

### I.3 – FACTORES DE PROGNÓSTICO

O carcinoma gástrico continua a apresentar-se como uma doença com prognóstico muito reservado. Ao longo dos anos foram sendo propostos vários factores de prognóstico para o cancro gástrico, quer em termos gerais, quer especificamente em relação à **metastização ganglionar**.

A classificação TNM da UICC constitui o sistema de prognóstico plurifactorial convencional mais utilizado, mas que revela algumas insuficiências. Consequentemente, têm sido propostos outros sistemas de prognóstico.

A invasão venosa é referida por muitos autores como um factor de prognóstico importante. Na população portuguesa Preto et al (2001) mostraram que a invasão venosa se relaciona com a metastização ganglionar e com a sobrevivência.

O grau de diferenciação, a invasão linfática e peri-neural e os marcadores tumorais convencionais, também têm sido utilizados como factores de prognóstico.

A oncobiologia abriu um novo capítulo na possibilidade de avaliação prognóstica do carcinoma gástrico.

Como se refere mais adiante, Pan et al (2003) propuseram utilizar um conjunto de marcadores moleculares para definir o prognóstico, agregando os resultados de Ki-67, p53 e Caderina-E.

Mais recentemente, Nitti et al (2008) referem a utilização de vários parâmetros, uns convencionais e outros de investigação mais recente, para avaliar o prognóstico.

Tomaram em consideração a localização, o estadiamento TNM, o grau de diferenciação, a invasão linfática e venosa, a instabilidade de microssatélites, a invasão da parede, o factor de crescimento vascular endotelial, a p53, a caderina-E, as células tumorais circulantes e o tipo de cirurgia.

Mais à frente, no texto, expomos com maior desenvolvimento os vários factores, tal como têm sido considerados por diversos investigadores. Considerámos em particular o seu significado em relação à **metastização ganglionar**, a qual, isoladamente, é o factor de prognóstico mais importante (Siewert et al, 1998; Nitti et al, 2003; Kunisaki et al, 2005), o que condiciona as opções terapêuticas, em particular as cirúrgicas. O estudo da metastização ganglionar assume, assim, uma importância fundamental.

**Síntese** - Ao longo de décadas foram invocados vários factores etiopatogénicos para o carcinoma gástrico, que não tiveram demonstração científica.

As nitrosaminas endógenas e exógenas, são consideradas potentes agentes cancerígenos.

Mais recentemente o Hp tem sido considerado como fazendo parte da cadeia de carcinogénese gástrica. A sua acção poderá dever-se à facilitação da síntese de nitrosaminas e à interacção com a p53, Sialil Lewis X, IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$ .

A mutação do gene da caderina-E desempenha um papel importante na génese do carcinoma de tipo difuso.

O vírus Epstein-Barr é importante na génese de 10% dos carcinomas gástricos.

Em relação aos factores de prognóstico, a classificação TNM constitui o sistema mais utilizado, sendo o estadio N o mais importante.

São ainda considerados factores de prognóstico relevantes: a localização, o grau de diferenciação, a invasão venosa, linfática e peri-neural, os marcadores tumorais séricos convencionais e vários marcadores moleculares (Ki-67, p53, caderina-E, c-erb-B2, Instabilidade de Microssatélites).

## I.4 – MODALIDADES TERAPÊUTICAS

### I.4.1 – TERAPÊUTICAS NÃO CIRÚRGICAS - QUIMIOTERAPIA, RADIOTERAPIA E IMUNOTERAPIA

Perante a limitada eficácia de outros tipos de terapêutica, a cirurgia continua a ser a única esperança de cura para os doentes com cancro gástrico.

De facto, quer a quimioterapia, quer a radioterapia, apresentam resultados contraditórios, variando em função do estudo em que se baseiam:

- a) - A quimioterapia adjuvante clássica não acrescentou benefício em relação à cirurgia isolada e, de acordo com alguns estudos, até piorou o prognóstico. Os trabalhos mais recentes continuam polémicos, tendo Lin e Leach (2003) mostrado alguma vantagem da quimioterapia nos estadios III e IV.

Em grandes séries, como na Universidade de Kioto, não é utilizada a quimioterapia rotineiramente, mas Shimada et al (2004) referem a sua utilização selectiva nos estadios III e IV.

As Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines continuam a recomendar a cirurgia D2 sem terapêutica adjuvante nos estadios I a III. No entanto, em 2007, o estudo japonês ACTS-GC, incluindo 1059 doentes, demonstrou que, utilizando o fármaco S-1 como agente único, se obtém significativo aumento da sobrevivência e, em consequência, é proposto que nos estadios II a III-b a cirurgia D2 seja complementada com um ano de terapêutica com S-1. No entanto, o estudo reporta-se a um período de seguimento muito curto (Kodera, 2007). Em contraste, Di Costanzo et al (2008), no estudo randomizado de 258 doentes, nos estadios IB a IV, não encontraram diferenças na sobrevida e no intervalo livre de doença nos doentes submetidos a quimioterapia, mas registaram percentagens significativas de doentes com toxicidade.

Em resumo, a quimioterapia adjuvante poderá ter interesse nas grandes massas tumorais, ainda que com resultados controversos. Siwert et al (1999) consideram que o seu interesse será mais significativo no sub-grupo dos doentes sujeitos à chamada “cirurgia R0 relativa” ou seja, nos doentes com invasão ganglionar superior a 20% dos gânglios ressecados ou com margens de ressecção insuficientes. Nos tumores T1, T2 e N0 a quimioterapia não demonstrou vantagens.

- b) - A quimioterapia neo-adjuvante está ainda numa fase inicial de estudo. Soongu-I et al (1999) referem que, na avaliação do Grupo de Estudo Holandês, a taxa de ressecções curativas diminuiu com a quimioterapia pré-operatória de rotina.

Wils (1998) defende a sua aplicação nos tumores localmente avançados, nomeadamente T4, como tentativa de “downstaging”, para permitir a ressecção cirúrgica, o que, segundo Bataille et al (2003), poderia ser obtido em 40% dos casos. O estudo alemão de Fink et al (1995) mostrou melhoria de sobrevivência nos estadios III e IV com quimioterapia neo-adjuvante.

No estudo britânico MAGIC sobre quimioterapia peri-operatória, analisado por Cunningham et al (2006), dos 503 doentes incluídos, 250 foram submetidos a cirurgia e quimioterapia neo-adjuvante e 253 apenas cirurgia. O grupo com quimioterapia neo-adjuvante apresentou 46% de complicações pós-operatórias e 36% de sobrevivência aos cinco anos. O grupo com cirurgia isolada apresentou 45% de complicações pós-operatórias e 23% de sobrevivência aos cinco anos.

No entanto, estes resultados baseiam-se numa casuística em que não foi praticada cirurgia radical suficiente, visto que à gastrectomia associou-se apenas a linfadenectomia das cadeias 3 (pequena curvatura), 4 (grande curvatura) e 7 (coronária estomáquica). De igual modo, não

foi efectuado um estudo comparativo com doentes submetidos a cirurgia radical R0, com linfadenectomia alargada.

Chua e Cunningham (2007) reavaliaram igualmente os resultados do estudo MAGIC, após oito anos de evolução e envolvendo os mesmos 503 doentes. Reportaram as mesmas taxas de sobrevivência aos cinco anos, de 23% quando é feita cirurgia como única terapêutica e de 36% quando a cirurgia é complementada com quimioterapia peri-operatória.

O estudo MAGIC é alvo de várias críticas:

— Os resultados não estão aferidos ao correcto estadiamento pré-operatório.

— Os resultados não estão aferidos ao tipo de cirurgia praticada.

— Verifica-se que só uma baixa percentagem de doentes completam o tratamento.

De qualquer modo, as sobrevivências são sempre inferiores às dos centros oncológicos de referência, o que permite pôr em causa o tipo de cirurgia praticada neste estudo.

House e Brennan (2009), com base no estudo MAGIC e na sua própria experiência no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), envolvendo 38 doentes submetidos a linfadenectomia D2, consideram que a quimioterapia peri-operatória e a radioquimioterapia neo-adjuvante melhoram a taxa de ressecções R0, o intervalo livre de doença e a sobrevivência. Nos doentes submetidos a quimioterapia neo-adjuvante a percentagem de tumores T1 ou T2 e de tumores com dimensão inferior a 5cm foi maior, mas a taxa de ressecções curativas foi igual. Defendem a quimioterapia neo-adjuvante para os tumores T3 ou T4 e para os tumores N2.

- c) - A quimioterapia intraperitoneal, ainda experimental, é referida por Ceelen et al (2000) como uma terapêutica a ter em consideração para os doentes em risco de disseminação intra-peritoneal da doença, sem metástases à distância. Yu et al (1998) consideram que pode ser administrada nas modalidades de peri-operatória, pós-operatória ou intra-operatória. É duvidoso que possa beneficiar os doentes nos estádios iniciais.

Atendendo a que a disseminação intra-peritoneal constitui a forma mais frequente de recidiva, a quimioterapia intra-peritoneal com hipertermia tem sido defendida para os doentes com tumores avançados sujeitos a ressecção curativa. No entanto, os ensaios realizados na Áustria, com este tipo de doentes, não mostraram melhoria de sobrevivência e demonstraram aumento das complicações, como é referido por Xu et al (2004).

- d) - Para Taniguchi et al (1997) a quimioterapia de perfusão arterial hepática pode ser o melhor tratamento para os doentes com metastização hepática, nos quais a cirurgia de ressecção das metástases dá piores resultados do que nos tumores do colon. No entanto, embora a quimioterapia de perfusão hepática seja eficaz na redução das metástases, não aumentou a sobrevivência, a qual está dependente da cirurgia associada (Ojima et al, 2007).

- e) - No que se refere à radioterapia, parece melhorar a sobrevivência nos doentes em estadio IV. A recidiva loco-regional diminui quando se associa a linfadenectomia alargada à radioterapia intra-operatória.

Quanto à radioquimioterapia, de acordo com Arcangeli et al (2002), demonstrou alguma vantagem nos tumores localmente avançados, quando não é praticada linfadenectomia radical.

No trabalho de Macdonald (2001), referente ao estudo do Gastrointestinal Cancer Intergroup Trial (INT0116), envolvendo 556 doentes, a radioquimioterapia pós-operatória acompanhou-se de um aumento do intervalo livre de doença de 19 meses para 30 meses, comparando com os doentes que foram tratados apenas com cirurgia. No entanto, mais de metade dos doentes foram submetidos a linfadenectomia inferior a D1 e apenas 10% foram submetidos a linfadenectomia D2. Mais relevante ainda, nos doentes com linfadenectomia D2, os resultados foram iguais, com ou sem radioquimioterapia.



f) - De acordo com Macdonald et al (1991) e Kim et al (1999), a imuno-quimioterapia, ainda em fase experimental, surge como uma alternativa promissora, merecendo ainda especial referência os trabalhos desenvolvidos no âmbito do IPATIMUP com vista à obtenção duma vacina terapêutica. A imunoterapia pode ser passiva, recorrendo à administração de anticorpos monoclonais específicos, ou activa, recorrendo às vacinas, como é referido por Mosolits et al (2005).

A ideia da vacina antitumoral surgiu em 1890, quando Coley procurou estimular a imunidade sistémica inespecífica contra os tumores injectando extractos bacterianos. Ao contrário das vacinas profiláticas contra agentes vivos, as vacinas antitumorais pretendem ter um efeito terapêutico, estimulando o sistema imunitário contra um tumor já instalado. No entanto, como referem Evans et al (1999), os tumores são fracos estimulantes da resposta imune e os doentes com cancro têm compromisso do sistema imunitário e não conseguem desenvolver imunidade endógena eficaz contra as neoplasias. Sendo assim, a imunoterapia também não é, pelo menos por enquanto, um tratamento eficaz contra o carcinoma gástrico.

Vários autores, como Roh et al (1992), Nakata et al (1998), Takeno et al (2001), Kikuyama et al (2001) e Fondevila et al (2004), consideram que, na ausência de critérios rigorosos de selecção, o estudo dos marcadores moleculares poderá ajudar na selecção dos doentes em que é de esperar melhor resposta à quimioterapia. Bataille et al (2003) consideram que podem ser úteis na selecção de doentes para a quimioterapia neo-adjuvante, enquanto que Sasako (2005) considera que são aplicáveis na selecção para a radioquimioterapia.

Duma forma geral estas terapêuticas estão limitadas a ensaios de investigação controlados. Por outro lado, não foi feita a comparação entre a utilização destas terapêuticas quando é executada cirurgia tradicional e quando é feita cirurgia radical alargada.

De acordo com Sasako (2005), toda a terapêutica adjuvante deve ser encarada como campo de investigação, visto que não se podem tirar conclusões a partir de estudos, como o americano Intergroup 0106, sobre terapêutica adjuvante, quando só foi praticada cirurgia radical D2 em 10% dos casos, em 36% foi feita linfadenectomia D1 e em 54% dos doentes foi feita uma dissecação D0.

**Síntese** - A quimioterapia adjuvante clássica não acrescentou benefício em relação à cirurgia isolada. As modalidades mais recentes mostraram algumas vantagens nos estadios III e IV ou quando não é praticada cirurgia R0 ou quando o resultado é R0 relativo.

A quimioterapia neo-adjuvante apresenta resultados controversos. Pode melhorar a sobrevivência nos estadios III e IV. O estudo Magic demonstrou melhoria da sobrevivência, mas é questionável a qualidade da cirurgia praticada.

A radioquimioterapia poderá ser útil nos tumores localmente avançados, quando sejam irresssecáveis ou quando não é praticada cirurgia radical ou não seja possível atingir uma cirurgia R0 absoluta.

A quimioterapia intraperitoneal pode ser considerada nos doentes com carcinomatose peritoneal, sem metástases à distância.

A quimioterapia de perfusão hepática pode ser considerada para os doentes com metastização hepática.

A imunoterapia, activa ou passiva, está ainda numa fase inicial de desenvolvimento

## I.4.2 – TRATAMENTO CIRÚRGICO

### a) - FUNDAMENTAÇÃO DA CIRURGIA RADICAL

Sendo assim, atendendo à limitada eficácia de outras modalidades terapêuticas, o tratamento curativo do carcinoma gástrico continua centrado na cirurgia, embora sem que exista um consenso definitivo sobre qual a melhor modalidade de cirurgia a adoptar.

De acordo com Siewert et al (1995, 1999), a cirurgia radical R0, ou seja, a cirurgia oncológica sem doença residual (R), pode ser adoptada como única terapêutica nos estadios I a IIIa. Esta posição é muito próxima da defendida nas Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines, já exposta no texto a propósito da quimioterapia.

Mesmo nos estadios mais avançados, atendendo a que na maioria dos doentes falecidos por cancro gástrico a morte se deve a recidiva loco-regional, a cirurgia mantém a sua importância como terapêutica de potencial controlo local da doença (Wu, 2003).

Como foi demonstrado por muitos autores, entre eles Patiño (1994), de Almeida et al (1994), Siewert et al (1999), Volpe et al (2000), Roviello et al (2002) e outros, a cirurgia radical D2 ou D3 no cancro gástrico aumentou a sobrevivência dos doentes com cancro gástrico nos países onde foi posta em prática, quer no Oriente quer no Ocidente.

Os grupos que contestam esta abordagem, em particular holandeses e britânicos, conforme os resultados descritos por Bonenkamp et al (1999), Pinheiro et al (1999) e Cuschieri et al (1999), assumem uma posição minoritária na literatura científica e apresentam uma débil fundamentação, baseada numa experiência muito limitada, referente a um pequeno número de doentes operados em cada hospital.

Com a concentração da casuística, a abordagem cirúrgica mais radical foi acompanhada de diminuição da mortalidade, conforme foi demonstrado por Siewert et al (1999).

Em 1995 Jatzco et al descreveram a experiência de 10 anos com a metodologia japonesa, fora do Japão, com bons resultados.

Em Portugal, já em 1994, de Almeida et al reportaram a experiência de 10 anos de cirurgia D2. Em 166 doentes foi obtida uma sobrevivência de 61,3% aos cinco anos, com 3,6% de mortalidade.

Deve ser citado, pela sua dimensão, o estudo prospectivo do Hospital S. António, no Porto. Neste estudo, executando predominantemente a cirurgia denominada D2-D3, referente a 470 doentes, Nogueira et al (2005) referem 7,6% de mortalidade, 62% de sobrevivência e uma média de 19,8 gânglios ressecados por doente.

Assume igualmente relevância o estudo de Sousa et al (2000) do Hospital S. João, incidindo em 232 doentes, com uma mortalidade de 3,5%.

No entanto, não existe nenhum estudo prospectivo, realizado em Portugal, comparando a cirurgia predominantemente D3 com a cirurgia clássica, aferindo os resultados com os marcadores moleculares e com a situação de metastização ganglionar (estadios N).

Não existe igualmente consenso internacional quantos aos critérios de selecção dos doentes para este tipo de cirurgia.

Em particular, a imagiologia pré-operatória não tem valor absoluto na detecção da invasão ganglionar - quer a eco-endoscopia, quer a TAC ou a RMN (Kida et al, 1998; Kato et al, 2000; Habermann et al, 2004), embora no caso dos tumores do cárdia a eco-endoscopia tenha revelado resultados fiáveis (Shimoyama et al, 2004) e Dittler (1993) considere que é um bom método de estudo pré-operatório.

Alguns estudos demonstraram boa capacidade de detecção da invasão ganglionar com a TAC helicoidal (Fukuya, 1995).

Segundo Van Kouwen et al (2004) a tomografia de emissão de positrões (PET) FDG (fluoro-desoxi-glucose), tem uma boa capacidade diagnóstica atendendo a que o metabolismo da glucose está aumentado nos focos tumorais, podendo até detectar focos de “early cancer” no cancro gástrico familiar com endoscopia normal. No entanto, alguns tumores do estômago são PET (-), designados por “FDG non-avid gastric cancer”.

**Tendo sido demonstrada a vantagem da cirurgia radical com linfadenectomia alargada, o cerne da questão está na identificação pré-operatória dos doentes que necessitam de um determinado nível de linfadenectomia e quais aqueles que podem ser poupados à agressividade desta cirurgia.**

Para a obtenção de cirurgia curativa sem doença residual (Cirurgia R0) é necessário atender a quatro variáveis – margem de segurança proximal, margem de segurança distal, leito tumoral e linfadenectomia. As três primeiras variáveis são condicionadas pela extensão da gastrectomia.

**Síntese** - A cirurgia continua a ser a única terapêutica com potencialidade curativa, podendo ser considerada como terapêutica isolada nos estadios I a IIIa, quando é praticada cirurgia R0.

A cirurgia radical com linfadenectomia alargada demonstrou, nas várias zonas geográficas, que aumenta a sobrevivência.

Não foram até agora estabelecidos métodos seguros de selecção para este tipo de cirurgia.

## b)- EXTENSÃO DA GASTRECTOMIA

No que respeita aos limites de ressecção gástrica, existe significativo consenso entre os centros cirúrgicos diferenciados, uma vez que é aceite que a extensão da gastrectomia depende da localização do tumor, do tipo histológico/diferenciação e do seu estadio.

Rodrigues e Rocha (2005) referem, como outros autores, que a **gastrectomia total** diminui o risco de recidiva tumoral por invasão dos limites de ressecção da peça ou pela multicentricidade do tumor (questão pendente quando se considera o early cancer ou as situações de mutação da caderina-E) e favorece a radicalidade da linfadenectomia.

No estudo sistemático das peças operatórias, estes autores verificaram que no caso dos tumores de tipo difuso foi frequente a sub-avaliação intra-operatória da extensão destes tumores, devida às características infiltrativas do seu crescimento. Por outro lado, encontraram casos de tumores síncronos em localização mais proximal. Estes achados demonstraram que a gastrectomia sub-total seria com frequência insuficiente nos tumores difusos, mesmo localizados no terço distal, em particular com margem de segurança inferior a 10cm. Pelo contrário, nos tumores de tipo intestinal localizados no terço distal, a gastrectomia sub-total, com ressecção de 3/4 a 4/5 do estômago mostrou-se suficiente em todos os casos.

Em consequência, estes autores propõem gastrectomia sub-total para os carcinomas intestinais localizados no terço distal.

Propõem a gastrectomia total para os tumores invasivos de tipo difuso independentemente da sua localização e para os tumores invasivos de tipo intestinal localizados no terço médio e no terço proximal.

Propõem igualmente a gastrectomia total para os tumores precoces sub-mucosos localizados no terço superior, maiores que 2cm, ulcerados ou de tipo difuso.

Consideram que também deve ser praticada gastrectomia total nas situações de tumores multicêntricos ou associados a áreas extensas de metaplasia intestinal, a displasia de alto grau, a polipose adenomatosa, a gastrite crónica com anemia perniciosa ou ainda nas situações de mutação do gene *CDHI* da caderina-E.

A maior parte dos centros cirúrgicos têm uma orientação semelhante.

Para os tumores do terço superior (com excepção dos tumores Tipo I de Siewert), após o abandono quase generalizado da gastrectomia polar superior, a maioria dos cirurgiões adopta a gastrectomia total.

No que refere aos tumores do terço médio, a maioria dos cirurgiões opta pela gastrectomia total. No entanto, alguns autores sul-americanos optam pela gastrectomia sub-total quando se trata de tumores de tipo intestinal com pequenas dimensões e é possível manter uma margem de segurança de 5 a 7cm. Para os tumores do terço distal as opiniões são mais divergentes, entre os cirurgiões que praticam a gastrectomia total de princípio, os que praticam sempre a gastrectomia sub-total e os que condicionam a opção a outros factores, como o estadio do tumor e o tipo histológico. Para estes autores, a permeação sub-mucosa dos tumores de tipo difuso de Lauren justifica a gastrectomia total no seu tratamento, mesmo quando localizados no antro gástrico. Segundo alguns cirurgiões, como Siewert et al (1999), da escola de Munique, pode-se praticar gastrectomia sub-total nos tumores do antro de tipo difuso, desde que se consiga uma margem de segurança proximal de pelo menos 5cm.

A referida permeação sub-mucosa dos tumores de tipo difuso fundamenta a ressecção do esófago abdominal nos tumores proximais e da primeira porção do duodeno nos tumores distais, visto que

o piloro não constitui barreira ao avanço dos tumores, que em cerca de 20% dos casos invadem o duodeno.

No que respeita à influência do estadió na opção cirúrgica para os tumores distais, enquanto alguns autores defendem a gastrectomia total nos estadios avançados independentemente da localização, esta opinião não é aceite de modo generalizado.

Ainda no que se refere à extensão da ressecção, o valor oncológico da omentectomia é duvidoso, mas facilita a linfadenectomia da grande curvatura.

É discutível que a gastrectomia total aumente a mortalidade, noção que tem vindo a ser modificada nas últimas três décadas.

Estudos recentes revelam uma inversão dos resultados, reportando uma melhor sobrevivência e menor mortalidade com a gastrectomia total.

No que respeita à morbilidade, Adachi et al (1997) demonstraram que a gastrectomia total aumenta a incidência de 19% para 53%, quando comparada com a gastrectomia sub-total.

Pacelli et al (2008), na avaliação de 400 gastrectomias totais, reportam que, quando a gastrectomia é de intenção curativa, a taxa de morbilidade é de 24% e a taxa de mortalidade é de 3,5%.

Pelo contrário, Braga et al (2008) defendem que os resultados funcionais são piores, sobretudo do ponto de vista metabólico, embora outros estudos, nomeadamente de Costa et al (2006), em Portugal, revelem que as diferenças são pouco significativas, com excepção no que respeita a indicadores muito sensíveis de desnutrição, como a pré-albumina e a RBP (Retinol Bound Protein).

Thybusch et al (1999) consideram que a gastrectomia total compatibiliza a duração de sobrevivência com a qualidade de vida, desde que não se associe esplenectomia.

A extensão do tumor pode obrigar a associar ressecções multiorgânicas à gastrectomia radical, como é descrito por Bloechle et al (1995), sem aumento de mortalidade.

**Síntese** - A maioria dos autores recomenda a gastrectomia sub-total nas situações de tumores de tipo intestinal localizados no terço distal do estômago.

Recomendam a gastrectomia total nos tumores de tipo intestinal localizados nos terços médio e proximal e nos tumores de tipo difuso, em qualquer localização.

Recomenda-se também a gastrectomia total nas situações de tumores multicêntricos ou tumores associados a áreas extensas de metaplasia ou displasia de alto grau ou polipose adenomatosa, gastrite atrófica ou mutação da Caderina-E

### c)- EXTENSÃO DA LINFADENECTOMIA

**O estudo dos factores de metastização ganglionar só será possível quando haja acesso às várias estações ganglionares para as quais o carcinoma gástrico difunde.**

**A obtenção destas cadeias para estudo apenas é possível se os doentes forem sujeitos a cirurgia radical com linfadenectomia alargada, única forma de atingir as cadeias distais.**

**Por outro lado, o respeito pelos princípios éticos da profissão impõe que um doente só possa ser sujeito a uma terapêutica, em particular cirúrgica se, para além do seu acordo, for espectável um benefício clínico.**

**Este conceito é ainda mais importante quando, para além da investigação, está em causa a vida do doente.**

**Sendo assim, o tipo de opção cirúrgica carece de fundamentação aprofundada.**

**Impõe-se, pois, uma avaliação dos benefícios da cirurgia praticada para ressecção e análise das cadeias ganglionares distais, matéria que constitui ainda campo de polémica.**

**Os resultados do tratamento cirúrgico dependem não só da técnica cirúrgica mas sobretudo da capacidade de diagnóstico e tratamento precoce.**

No tratamento cirúrgico do cancro gástrico podem ser considerados vários tipos de linfadenectomia, em função das cadeias ganglionares ressecadas.

Na drenagem linfática do carcinoma gástrico consideram-se as seguintes cadeias de gânglios (Fig.1):

- Cadeia 1 – para-cárdicos direitos
- Cadeia 2 – para-cárdicos esquerdos
- Cadeia 3 – pequena curvatura
- Cadeia 4 – grande curvatura
- Cadeia 5 – supra-pilóricos
- Cadeia 6 – infra-pilóricos
- Cadeia 7 – coronária estomáquica
- Cadeia 8 – hepática comum
- Cadeia 9 – tronco celíaco
- Cadeia 10 – hilo esplénico
- Cadeia 11 – artéria esplénica
- Cadeia 12 – ligamento hepato-duodenal
- Cadeia 13 – retro-pancreáticos
- Cadeia 14 – mesentérica superior
- Cadeia 15 – cólica média
- Cadeia 16 – latero-aórticos
- Cadeia 110 – mediastínicos inferiores

As cadeias agrupam-se em estações ganglionares, designadas por estações 1, 2, 3 e 4, progressivamente mais distantes do tumor primitivo. A dissecação das estações ganglionares assume uma designação que se relaciona com as cadeias ganglionares dissecada, ou seja, **D1** que inclui as cadeias proximais peri-gástricas, **D2** que inclui as cadeias ganglionares ao longo dos pedículos vasculares relacionados com o estômago, **D3** que inclui as cadeias mais distais e **D4** que inclui as cadeias latero-aórticas até à bifurcação. A designação **D** veio a substituir a designação inicial **R**.

Como se refere mais à frente, a propósito da classificação do estadio **N** da metastização ganglionar, no início dos estudos da cirurgia radical o nível de dissecação **D** era aferido à distância ao tumor primitivo, e conseqüentemente, variava em função da localização do tumor. A tendência actual é classificar a dissecação **D** em relação com a proximidade directa à parede gástrica, aos pedículos vasculares ou às estruturas anatómicas adjacentes.

Nestes termos, de acordo com Siewert et al (1999) na Alemanha e com Kim et al (2001) nos EUA, a cirurgia **D1** inclui as cadeias ganglionares peri-gástricas – 1, 2, 3, 4, 5 e 6. A cirurgia **D2** implica a dissecação das cadeias vasculares 7, 8, 9, 10 e 11. A cirurgia **D3** obriga a dissecar as cadeias 12, 13 e 14. Por fim, a cirurgia **D4** estende a dissecação às cadeias 15 e 16.

Este esquema-base pode sofrer algumas adaptações. Assim, os cirurgiões da escola de Siewert (1999), de Munique, que é referência para a cirurgia do cancro gástrico na Europa, nos casos de tumores do terço proximal, à linfadenectomia **D2** associam a esplenectomia e a dissecação dos gânglios para-aórticos esquerdos até ao pedículo renal (grupo 16); nos casos de tumores do terço médio efectuam uma linfadenectomia **D2** simples; nos casos de tumores do terço distal associam a dissecação do ligamento hepato-duodenal (grupo 12), dos gânglios retro-pancreáticos (grupo 13) e dos gânglios latero-aórticos direitos até ao pedículo renal, (grupo 16), constituindo uma dissecação **D2-D3-D4**.

A actual designação **R** reporta-se à existência ou não de doença residual após a cirurgia, designando-se por **R0** a situação em que se considera que não há doença residual, **R1** quando existe doença residual microscópica e **R2** quando existe doença residual macroscópica.

Ao contrário do que se refere à extensão da gastrectomia, para a qual existe significativo consenso, a definição da extensão correcta da linfadenectomia ainda envolve polémica e debate científico.

Após os trabalhos de Jinnai na década de 60, os autores japoneses têm publicado excelentes resultados baseados não só na cirurgia precoce, mas também na cirurgia radical alargada, com **linfadenectomia** profilática extensa (sempre  $D > N$ , sendo frequentemente **D3 – R0**), associada a gastrectomia total e ressecções combinadas, incluindo, de acordo com Saito et al (1996), ressecção de metástases hepáticas. Ou seja, dissecação linfática abrangendo um nível linfático superior ao nível supostamente invadido, frequentemente atingindo a terceira estação linfática: ressecção dos gânglios peri-gástricos (**D1**), dos gânglios ao longo das artérias coronária estomáquica, esplénica, hepática comum, tronco celiaco e hilo esplénico (**D2**) e dos gânglios do ligamento hepato-duodenal, do espaço retro-pancreático e ao longo dos vasos do mesocolon transversal e mesentéricos superiores (**D3**). De acordo com Patiño (1994) e com Maeda et al (1999), alarga-se por vezes aos gânglios latero-aórticos (**D4**) conseguindo-se assim que não haja doença residual detectável (**R0**).

A distinção entre linfadenectomia **D1** e **D2** pode ainda ser aferida ao número de gânglios ressecados, considerando-se **D1** quando são ressecados menos que 25 gânglios e **D2** quando são ressecados 25 ou mais, metodologia que em Portugal é adoptada no Hospital S. João (Sousa et al, 2000).

A **linfadenectomia** alargada profilática permitiu aumentar a sobrevivência mesmo nos doentes sem **metastização ganglionar**, como é demonstrado em estudos no Japão, nos EUA e na Alemanha, conduzidos por Maehara et al (1997), Harrison et al (1998) e Siewert et al (1999).

Os estudos iniciais realizados no Ocidente não conseguiram reproduzir os resultados reportados no Japão, como foi largamente divulgado por Bonenkamp (1993).

Assim, segundo Lambert et al (2002), na década de 80, a sobrevivência global aos cinco anos, incluindo todos os estadios, era de 47,2% no Japão (Osaka Cancer Registry), 22% na Europa (Eurocare-2 Study) e 19% nos EUA (SEER Registry – Surveillance Epidemiology and End Results). Na Europa segundo Bennino (2007), mesmo nos dias actuais, os resultados divulgados pelo estudo EUROCORE

4, de 2007, revelam uma sobrevivência média baixa, de 24,1%, enquanto nos EUA se situa em 23% (House, 2009).

Até recentemente, a maioria dos centros cirúrgicos americanos não aderiu à metodologia cirúrgica japonesa.

Dando suporte a este posicionamento, o estudo de Wanebo et al (1996), envolvendo 3804 doentes, revelou uma sobrevivência de 26,3% para a cirurgia D2, 30% para a cirurgia D1 e 35,6% para a cirurgia D0, o que é paradoxal à luz da experiência internacional acumulada. Di Siena et al (2005), integrando o mesmo grupo, reafirmam a sua posição, invocando a eficácia da terapêutica neo-adjuvante e da radioquimioterapia adjuvante, o que diverge do conhecimento científico acumulado.

Livingstone et al (1995) invocaram como explicação para a diferença de resultados a hipótese de, para além de um diagnóstico mais precoce no caso japonês, o cancro gástrico no Japão ser “biologicamente” diferente do cancro gástrico dos países ocidentais.

Efectivamente, no Japão 40% a 50% dos cancros gástricos são operados no estadio de “early cancer”, enquanto nos EUA apenas 10% a 15% dos tumores são operados nesta fase. No entanto, comparando estadio por estadio, Siewert (1993), Maruyama (1996), Pinheiro (1999), Ashley (1999) e Zhang (2005), demonstraram que a sobrevivência reportada pelos autores japoneses é sempre superior. A sobrevivência aumentou em todos os estadios como é demonstrado por Otsuji (1998).

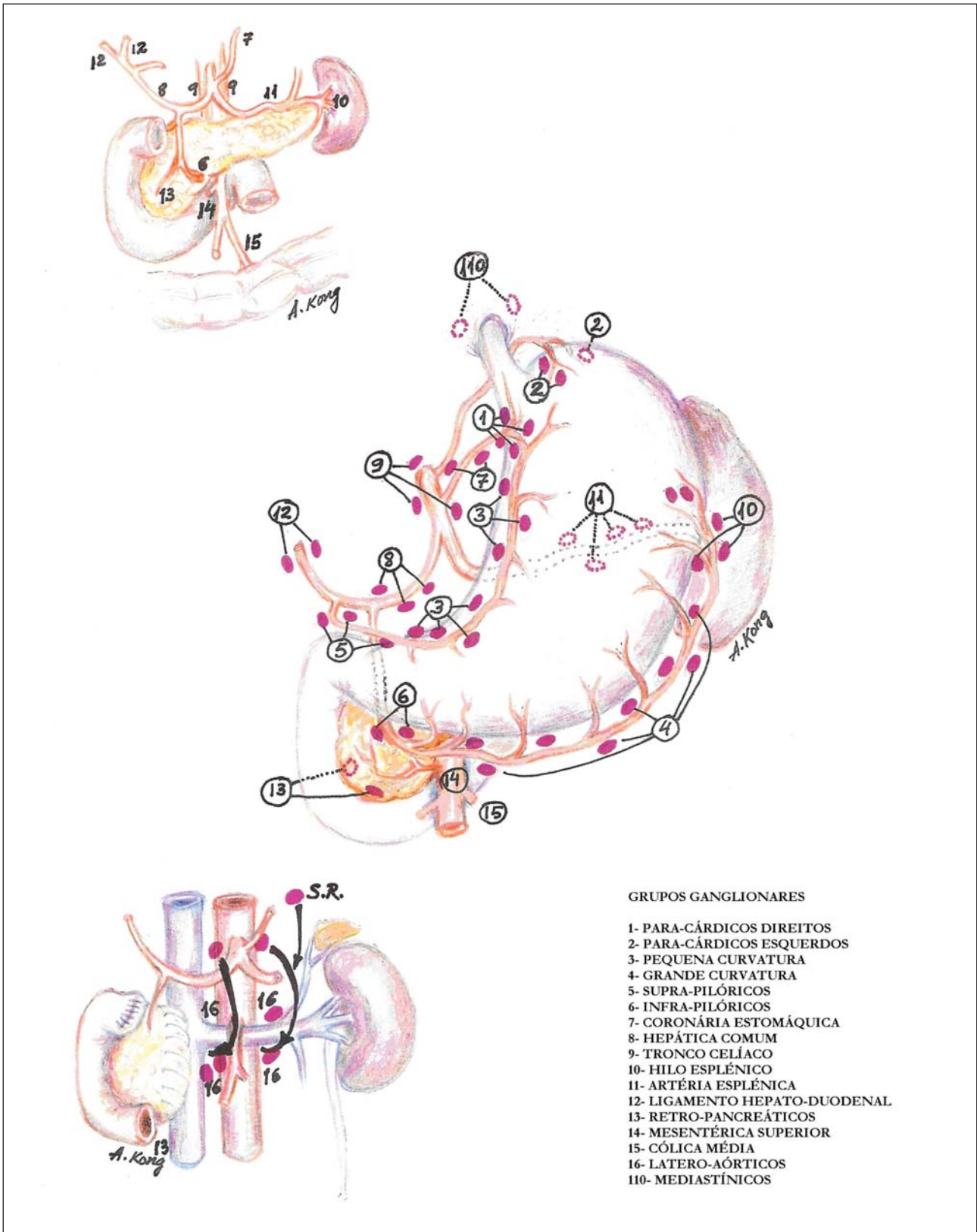
Quanto às características biológicas, verifica-se que no Japão predominam os tumores de tipo intestinal, localizados no terço distal do estômago e com melhor prognóstico.

Pelo contrário, nos países ocidentais, e em particular nos que registaram uma significativa redução na incidência do carcinoma gástrico como nos E.U.A., esta redução fez-se à custa da diminuição da incidência do carcinoma tipo intestinal do antro. Passaram a predominar as localizações proximais (cárdia e terço superior do estômago), assumindo particular relevância os tumores da face posterior, em que a ausência de revestimento peritoneal determina que os tumores T2 se comportem como T3 e drenem directamente para os gânglios latero-aórticos esquerdos. Simultaneamente, passou a predominar o tipo histológico difuso ou misto, com pior prognóstico. Esta característica explicaria os piores resultados que ocorrem nos países ocidentais (Bonenkamp, 1993).

No entanto, nos países da América Latina, como no Japão, predomina o carcinoma tipo intestinal distal, mas a sobrevivência aos cinco anos é igualmente baixa – 15,75% , praticando-se uma cirurgia mais conservadora, em relação ao Japão ou à Alemanha (Patiño, 1994). Por outro lado, no México, quando se passa da cirurgia D1 para a cirurgia D2, a sobrevivência aos cinco anos aumenta de 35% para 64% (Onate, 2000).

O argumento do diferente comportamento biológico em função das áreas geográficas é também contrariado pelos estudos de oncobiologia. O estudo do oncogene *ERBB2* e da proteína mutante p53 feito por McCulloch et al (1997) mostrou os mesmos resultados nos doentes japoneses e nos doentes ingleses e não revelou relação com a progressão da doença. No entanto, outro estudo conduzido por Livingstone et al (1995), avaliando oito marcadores moleculares, demonstrou que a expressão do produto do gene *ERBB2* (c-erb-B2) é mais frequente no Ocidente do que no Oriente, enquanto Theur et al (2002) demonstraram que a Instabilidade de Microsatélites, que é factor de bom prognóstico, é mais frequente no Oriente. Pelo contrário, Hundahl et al (1996) demonstraram que os doentes japoneses operados nos EUA com a metodologia cirúrgica conservadora americana tiveram sobrevivência inferior aos seus compatriotas operados no Japão, o que demonstra que os resultados não são explicáveis por diferenças étnicas, mas sim pelo diferente tipo de cirurgia.





**Figura 1 – Cadeias (grupos) ganglionares de drenagem linfática do estômago**

(Gravura original – A. Kong – CHLC)

O conjunto dos dados expostos sugerem que, na globalidade, a sobrevivência depende do tipo de cirurgia praticada.

Esta constatação pode ser mais aprofundada se analisarmos a evolução da sobrevivência em função da cirurgia praticada, quer no Japão, quer na Alemanha.

Assim, no Japão, na década de sessenta, eram praticadas 55% de ressecções D2 e 1,6% D3; na década de oitenta foram praticadas 64% de ressecções D2 e 16% D3, com uma excisão média de 62 gânglios na gastrectomia sub-total e 74 a 100 na gastrectomia total, embora séries mais recentes refiram médias de 32 a 42,3 gânglios com a cirurgia D2-D3, que sobem para 66,3 na cirurgia D4 (Yasuda et al, 2002).

Actualmente, as linfadenectomias **D3** atingem 36% do total das operações, o que é tanto mais significativo se atendermos à elevada percentagem de “early cancer” operados no Japão e nos quais não é praticada esta cirurgia.

Quanto à sobrevivência global, aos cinco anos, que na década de cinquenta era 20%, passou na década de noventa para os 60%.

Analisando a sobrevivência aos cinco anos, por estadios, a evolução da década de sessenta para a década de noventa foi de 57% para 83% quanto ao estadio II e de 33% para 50% quanto ao estadio III. A vantagem também se fez sentir para os “early cancer”, em que, de acordo com Baba et al (1995), a sobrevivência aos dez anos passou de 81,1% com linfadenectomia D1, para 95,4% com linfadenectomia D2-D3.

Os estudos de Kunikasi et al (2003) e de Gunji et al (2003) revelaram **melhoria da sobrevivência com a cirurgia D3** nos doentes com tumores volumosos ou com invasão ganglionar, em particular no estadio IIIb com invasão dos gânglios da cadeia N2.

Também De Manzoni et al (1996), Gunther et al (2000) e Ikeguchi et al (2000) demonstraram melhoria dos resultados com a dissecação **D3**.

Mesmo no estadio IV, de acordo com o estudo de Kakeji et al (1998), a gastrectomia radical com linfadenectomia alargada permite obter sobrevivências prolongadas.

Segundo Zhang (2005), na China, onde menos de 10% dos tumores são diagnosticados na fase de “early cancer”, a cirurgia padrão é a ressecção radical **D2** (ressecção dos gânglios peri-gástricos e dos gânglios ao longo das artérias coronária estomáquica, esplénica, hepática comum, tronco celíaco e hilo esplénico). As sobrevivências reportadas são de 90,4% para o estadio I, 67,9% para o estadio II, 36,7% para o estadio III e 8,6% para o estadio IV. O mesmo autor (2004), na revisão de grandes séries, tinha demonstrado uma sobrevivência global aos cinco anos de 51,2%.

Embora os resultados sejam superiores aos do mundo ocidental, para a mesma área geográfica os autores japoneses reportam melhores resultados, com uma cirurgia mais extensa.

No entanto, noutro estudo respeitante à população com as mesmas características rásicas, referente a Taiwan, incluindo 1322 doentes em que foi praticada cirurgia D2-D3, Wang et al (2002) demonstraram uma sobrevivência de 57% aos cinco anos. O estudo é ainda mais relevante se atendermos a que 62% dos doentes tinham metástases ganglionares e a mortalidade foi de 3,3%, com 18% de morbilidade.

Igualmente na China, Huang et al (2008), com base no estudo de 236 doentes, consideram que, para obter uma boa relação entre o número de gânglios ressecados e o número de gânglios invadidos e, assim, melhorar a sobrevivência, devem ser ressecados pelo menos 20 gânglios nos casos de estadio II, 25 no estadio III e 30 no estadio IV.

Na Europa, é de citar, pela negativa, os resultados do estudo prospectivo holandês, reportados por Bonenkamp (1999) e britânicos reportados por Cuschieri (1999). Contestando a cirurgia radical, os autores holandeses, como Pinheiro (1999), reportam uma sobrevivência global aos cinco anos de 22%, sendo de 70% para o estadio I, 37% para o estadio II e 11% para o estadio III. No relatório final (Hartgrink et al, 2004) referem que a sobrevivência aos cinco anos é de 30% para a cirurgia D1 e 35% para a D2, com o dobro da mortalidade para a cirurgia D2. Sasako (2004), cirurgião japonês que participou no estudo holandês, explica estes resultados pela escassa experiência dos cirurgiões holandeses, que registam uma elevada mortalidade operatória, incluindo na mesma crítica o estudo inglês do Medical Research Council (MRC). No estudo inglês, Cuschieri et al (1999) reportam uma ressecção média de 17 gânglios com a cirurgia D2 e 13 com a cirurgia D1; paradoxalmente, reportam uma sobrevivência aos cinco anos de 35% para a cirurgia D1 e 33% para a cirurgia D2. São resultados inferiores aos das séries de comparação.

Saliente-se que, quer no estudo holandês, quer no inglês, o número de doentes operados em cada hospital é muito reduzido; em consequência, os trabalhos foram elaborados por cirurgiões com escassa experiência neste tipo de cirurgia.

Conforme refere Kodera (2007), no congresso da Associação Japonesa de Cancro Gástrico, os resultados do estudo holandês, quando submetidos ao Teste de Qualidade de Cirurgia de Maruyama, foram globalmente considerados de má qualidade da cirurgia. Também aqui, a crítica se alarga ao estudo de Cuschieri (MRC).

No entanto, em trabalho mais recente, os autores do estudo holandês defendem a linfadenectomia alargada, considerando que o controlo cirúrgico loco-regional é a única via para sobreviver ao cancro gástrico (Hartgrink et al, 2005).

Na Itália, Manzoni et al (1996) referem que a sobrevivência aos cinco anos é de 28% para a cirurgia D1, 63% para a cirurgia D2 e 68% para a cirurgia D4.

Igualmente na Itália, Roviello et al (2002), no estudo de 451 doentes operados com cirurgia D2, detectaram invasão ganglionar em 52,1% dos doentes, estando limitada à primeira cadeia ganglionar em 24,2% dos casos e havendo invasão da segunda cadeia ganglionar em 27,9% dos casos; predomina a invasão dos gânglios peri-celíacos. A sobrevivência aos cinco anos foi respectivamente 54% e 32%, de acordo com a estação ganglionar invadida, o que demonstra o valor prognóstico da classificação japonesa. Foram ressecados em média 35 gânglios. Estes autores recomendam a ressecção de, no mínimo, 15 gânglios. Salientam ainda que a presença de tumor residual é um dos mais importantes factores de prognóstico. Após cirurgia de tipo R-1 ou R-2 a sobrevivência não ultrapassa os 5%. Apenas a prática da linfadenectomia alargada garante a cirurgia R-0, a qual neste estudo, potencialmente, permitiu a sobrevivência a 27,9% dos doentes com invasão ganglionar.

Ainda em Itália, Marubini et al (2002), recomendam a ressecção de, pelo menos, 25 gânglios.

Em França Meyert et al (2002) reportam uma sobrevivência aos cinco anos de 41%, com cirurgia D1/D2.

Os resultados são mais pobres em centros franceses que não praticam esta cirurgia e que ressecam em média apenas 8,4 gânglios, como é descrito por Bouvier et al (2002).

O estudo belga de Collard et al (2003) refere uma sobrevivência aos cinco anos de 66% com linfadenectomia alargada, seguindo a metodologia japonesa.

No Reino Unido, em contraste com Cuschieri, Lewis et al (2002) referem resultados semelhantes aos dos centros oncológicos de referência, atingindo os 56% de sobrevivência.

O estudo norueguês de Viste A et al (1994) também mostrou aumento da sobrevivência com linfadenectomia alargada.

Em Espanha Diaz et al (2008) referem 52,3% de sobrevida média, que baixa para 26,5% nos tumores N2 da Classificação Japonesa.

No que se refere aos resultados obtidos na Alemanha ( Siewert, 1993), a sobrevivência aos cinco anos na década de noventa foi de 45% para o estadio II e 30% para o estadio IIIa. Foi nos estadios II e IIIa que a linfadenectomia radical mostrou maiores vantagens.

Ainda na Alemanha, a sobrevivência aos dez anos foi de 26% para a população global e 36% para os doentes em que foi praticada dissecação com cirurgia R0.

Quanto à extensão da linfadenectomia, também na Alemanha, em Colónia, Moenig et al (2005), no estudo de 135 doentes, reportam a ressecção em média de 39 gânglios, tendo detectado 65% de doentes com metástases ganglionares.

Na Áustria, na série de 433 doentes de Jatzko et al (1995), com cirurgia **D2-D3**, ressecando em média 25 gânglios, a sobrevivência global foi de 57,7% aos cinco anos e 44,3% aos dez anos, com 4,8% de mortalidade operatória.

Wu et al (2005) referem a ressecção de 28,3 gânglios em média.

Para os estadios II e IIIa, a sobrevivência nos E.U.A. foi de 30% e 15% respectivamente, bastante inferior aos resultados alemães e austríacos citados atrás. Na Mayo Clinic, praticando linfadenectomia alargada em apenas 5% dos casos, foi obtida 48% de sobrevivência aos cinco anos (Soreide et al, 1996).

Enquanto os autores alemães e austríacos praticam uma técnica mista de linfadenectomia D2 – D3, os autores americanos só muito recentemente, e apenas nalgumas instituições, aderiram às linfadenectomias radicais. Por isso, tradicionalmente nos EUA são ressecados apenas, em média, 12 gânglios na gastrectomia sub-total e 13 na gastrectomia total, o que nem permite o correcto estadiamento e está abaixo do limite de 25 gânglios, considerado por Siewert (1998) como o mínimo para a cirurgia D2.

A opção dos centros tradicionais americanos é coerente com a posição do AJCC, que considera que a invasão das cadeias ganglionares de nível 3 corresponde a metastização à distância (M1), o que retira utilidade à extensão da cirurgia até estas cadeias.

No entanto, a situação tem evoluído nos EUA, incluindo instituições de referência como o Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) de New York. Neste centro, Hong et al (2001) defendem a linfadenectomia alargada D2, referindo uma média de 26 gânglios ressecados, com melhoria da sobrevivência. Com vista à homogenização da extensão da linfadenectomia, esta instituição propõe a ressecção de um mínimo de 15 gânglios para que se possa fazer o estadiamento. No entanto, esta proposta é criticável, por insuficiente (aliás, é ultrapassada pela própria instituição). O estadiamento **N**, que na classificação japonesa de 1987 se baseava na cadeia ganglionar invadida, passou em 1997 a basear-se no número de gânglios invadidos, considerando um estadio N3 quando se verifica invasão de 15 gânglios ou mais. Por outro lado, Nitti et al (2003), consideram que se atinge cirurgia R-0 quando o número de gânglios invadidos é inferior a 20% do total de gânglios ressecados. Sendo assim a proposta de ressecar 15 gânglios é nitidamente insuficiente. A favor do número-alvo de 15 gânglios, o estudo Hong et al (2003), referente a 635 doentes do MSKCC demonstrou que há uma melhoria da sobrevivência quando são ressecados 15 ou mais gânglios.

Igualmente nos EUA, no Roswell Park Cancer Institute, da Universidade Estadual de Buffalo, Volpe et al (2000) demonstraram que a cirurgia D2-D3, a que chamam D2,5, aumentou a sobrevivência aos cinco anos, em particular nos doentes em Estadio II. Igualmente aqui se defende a ressecção de um mínimo de 15 gânglios para que seja possível um estadiamento fiável.

No entanto, a revisão de Hundahl et al (2000) referente a 50169 doentes operados nos EUA, demonstrou que apenas em 18% dos casos tinham sido ressecados 15 gânglios e portanto só estes podiam ser correctamente estadiados. Contudo, Woodall et al (2008), no estudo de 353 doentes durante 10 anos, demonstraram uma evolução positiva. Embora a média de gânglios ressecados seja de 13,1, o número vem aumentando progressivamente, de 9,2 em 1996 para 15,9 em 2005.

Merece igualmente referência o estudo de Harrison et al (1998), de New Jersey, envolvendo 774 doentes. Praticando cirurgia D2, foi obtida uma sobrevivência aos cinco anos de 54% para os tumores T3; com cirurgia D1, para o mesmo estadio, a sobrevivência foi 39%. O benefício na sobrevivência, neste estudo, verificou-se mesmo para os doentes sem invasão ganglionar - **linfadenectomia profilática**. Ou seja, ressecando uma estação ganglionar para além daquela que se suspeita que está invadida, verificou-se melhoria dos resultados nos doentes em que a histologia clássica não detectou metástases ganglionares.

Em Chicago, Liu et al (2003) demonstraram que a linfadenectomia alargada, removendo pelo menos 15 gânglios, aumentou a sobrevivência no estadio III de 14,4 meses para 33,8 meses. Revela-se também interessante e original o estudo de Smith et al (2005), nos EUA, demonstrando que por cada dez gânglios ressecados a sobrevivência aumenta 7,6%.

A recomendação de ressecar e analisar pelo menos 15 gânglios foi adoptada pela classificação UICC de 1997.

As diferenças de sobrevivência entre o Japão e os EUA mantêm-se igualmente quando das séries individuais ou institucionais de referência se passa para os grandes registos oncológicos. Comparando os dados do Osaka Cancer Registry (Japão) com os do SEER Registry (EUA), referentes à sobrevivência global aos cinco anos, em todos os estadios, ao longo de 20 anos (1975 – 1994), por intervalos de cinco anos, verificamos que entre 1975 e 1979 a sobrevivência foi de 31,6% no Japão e 16,2% nos EUA; entre 1980 e 1984 a sobrevivência foi de 40,2% no Japão e 17,2% nos EUA; entre 1985 e 1989 a sobrevivência foi de 46,8% no Japão e 18,4% nos EUA; entre 1990 e 1994 a sobrevivência foi de 48,2% no Japão e 19,2% nos EUA. Constatou-se assim que, ao longo de 20 anos, enquanto a sobrevivência foi sempre melhorando no Japão, nos EUA manteve-se quase estacionária, com os mesmos maus resultados (Lambert et al, 2002).

De acordo com o Estudo EUROCORE – 4, de 2007, referido por Bennino (2007) a sobrevivência média na Europa mantém-se muito baixa, com 24,1% aos cinco anos. O estudo não refere o número de doentes avaliados, nem discrimina o tipo de tratamento, nomeadamente cirúrgico.

Por fim, quando se compara a sobrevivência obtida, estadio por estadio, verificamos que há proximidade dos resultados reportados por um lado pelas escolas de cirurgia radical de Maruyama et al (1987) no Japão, Siwert et al (1993) na Alemanha, Hong et al (2001) nos EUA e Zhang et al (2005) na China, todas com bons resultados, e por outro lado o conjunto das escolas cirúrgicas conservadoras do American College of Surgeons nos EUA (Ashley, 1999) e de Pinheiro et al (1999) na Holanda, com resultados muito pobres. Fica assim demonstrado que os resultados variam com o tipo de cirurgia praticada, não só de país para país, mas também dentro do mesmo país.

A avaliação por estadios obriga a considerar o fenómeno da migração de estadio, visto que este pode piorar à medida que a linfadenectomia se torna mais extensa, permitindo detectar um maior número de gânglios metastizados. Kunisaki et al (2008), no estudo de 580 doentes, ao passar da cirurgia D2 para a D3, detectaram migração do estadio N em 22,7% dos casos e migração do estadio TNM em

20,7% dos casos. Mesmo entrando em consideração com a migração de estadios, verificaram que a progressão da linfadenectomia de D2 para D3 se acompanhou de melhoria da sobrevivência nos tumores N2, com dimensão entre 5cm e 10cm. Este estudo demonstra a melhoria dos resultados com a maior extensão da linfadenectomia, independentemente do fenómeno de migração de estadios.

Comparando os resultados obtidos na China (cirurgia D2), no Japão (cirurgia D2 ou D3) e na Alemanha (cirurgia D2-D3), com os resultados dos grupos mais conservadores, fica demonstrada a superioridade dos resultados obtidos com a cirurgia D2, D2 – D3 ou D3.

Apesar de o conceito de Cirurgia D2-D3 ser algo impreciso, pode ser definido a partir da extensão da cirurgia D2 a algumas cadeias D3, incluindo com frequência a dissecação do ligamento hepato-duodenal (cadeia 12) e dos gânglios retro-pancreáticos (cadeia 13).

**Vemos assim que, para além das variações da localização do tumor, do tipo histológico e de algumas características biológicas, em função da área geográfica, a sobrevivência evoluiu em função da radicalidade da cirurgia praticada, havendo uma melhoria nítida com as linfadenectomias D2 e D3, quer no Oriente (Japão, China e Coreia), quer no Ocidente (Portugal, Alemanha, Áustria, Itália, EUA).**

A maioria dos estudos de meta-análise dos ensaios randomizados não mostraram vantagens na linfadenectomia alargada e mostraram maior mortalidade nestes estudos. Demonstraram, no entanto, que há vantagem nos tumores T3.

Contudo, o estudo randomizado de Roukos et al (1998) em Frankfurt mostrou valor terapêutico nos doentes com metástases nos gânglios distais.

Os estudos não randomizados mostraram benefício nos estadios UICC II e IIIa, com diminuição da mortalidade.

O estudo alemão de 1654 doentes, liderado por Siewert (1998), mostrou que a maior vantagem se obtém nos doentes em estadio II, independentemente do fenómeno da migração de estadios.

O estudo de Lee et al (1995), referente aos resultados durante 20 anos em Taiwan demonstrou melhoria na sobrevivência nos casos de tumores T3 ou estadio III, mas não nos tumores T4 ou estadio IV.

McCulloch (2005) analisou vários estudos não randomizados, demonstrando que nas unidades experientes a linfadenectomia alargada permitiu melhor sobrevivência e menor mortalidade, enquanto que as unidades pouco experientes praticaram predominantemente a linfadenectomia D1 e obtiveram piores resultados.

A ênfase na radicalidade do tratamento cirúrgico loco-regional é ainda reforçada pelo conhecimento que 85% dos doentes operados que morrem do cancro gástrico têm recidiva loco-regional (Wu et al, 2003).

Os autores japoneses, como Inada et al (2002), demonstraram melhoria dos resultados mesmo nos doentes com citologia peritoneal positiva, apesar de estudos anteriores de Wu (1997) apontarem no sentido contrário.

A cirurgia nos tumores em estadios muito avançados apresenta sempre resultados modestos. No entanto, os estudos japoneses de Kakeji et al (1998) e de Kikushi et al (1998) demonstraram sobrevivências longas com tumores em estadio IV e aumento da sobrevivência aos cinco anos de

8,9% para 29,4% nos doentes com metastases peritoneais e de 15,3% para 24,2% nos doentes com invasão da estação ganglionar N3. No entanto, o estudo posterior de Kikushi et al (2000) não mostrou melhoria nos doentes com metástases peritoneais.

Estes resultados demonstram que, em qualquer estadio, **o tipo de cirurgia é um factor de prognóstico independente.**

Apesar destes resultados, as Clinical Practice Guidelines in Oncology do NCCN (National Comprehensive Cancer Network) para 2009, continuam a propor a dissecação D1 para o carcinoma gástrico (NCCN, 2009).

O grau de **invasão ganglionar (N)** e a relação gânglios invadidos/ gânglios ressecados são, segundo Siewert et al (1998), as variáveis que isoladamente se revelaram mais importantes como factores de prognóstico independentes, seguidas da categoria pT. Igualmente o estudo de 758 doentes de Kunisaki et al (2005), demonstrou que a relação gânglios invadidos/gânglios ressecados é um factor de prognóstico independente.

Estes estudos, mais uma vez, enfatizam a importância da extensão da ressecção gástrica e da dissecação ganglionar, não só para melhorar a sobrevivência como para apurar o estadiamento (Hong, 2001).

Considerando a qualidade de vida pós-operatória, Thybusch et al (1999) defendem que a gastrectomia radical com linfadenectomia alargada é a metodologia que concilia a sobrevivência com a qualidade de vida, desde que não seja praticada esplenectomia.

Todos estes dados reforçam a importância da linfadenectomia na cirurgia do cancro gástrico.

O objectivo será sempre obter uma ressecção em que  $D > N$  e com uma relação de gânglios invadidos inferior a 20% dos gânglios ressecados, atendendo a que há uma elevada prevalência de micro-metástases nos gânglios ressecados, mesmo quando os gânglios têm uma dimensão inferior a 3mm, o que é um forte argumento para o conceito de linfadenectomia profilática (ressecção de uma cadeia ganglionar não invadida, para além da cadeia que se supõe estar invadida).

**Em resumo, a cirurgia radical com linfadenectomia D2 é o tipo de intervenção mais praticado nos centros oncológicos de referência. No entanto, centros de elevada diferenciação mostraram alguma melhoria de resultados com a cirurgia D3, sem agravamento das complicações** (De Manzoni, 1996; Kunisaki, 2000; Gunther, 2000; Liu, 2003; Gunji, 2003; Sasako, 2008).

Contudo, é preciso não esquecer que, para além do tipo de cirurgia, a sobrevivência depende do estadio, da invasão ganglionar (N), do grau de penetração na parede (T), da disseminação peritoneal, da invasão dos órgãos adjacentes, das metástases à distância, do tipo histológico, da invasão venosa e da ploidia do ADN (Patiño, 1994; Santoro et al, 1997; Korenaga et al, 1998; Preto et al, 2001; Pinto et al, 2002; Wu et al, 2004; Sugai et al, 2005).

Justifica-se, pelo menos, uma referência à abordagem por vídeo-cirurgia. A gastrectomia com linfadenectomia por laparoscopia tem sido proposta por vários autores. Memon et al (2008) elaboraram uma meta-análise dos estudos randomizados disponíveis, comparando a gastrectomia por laparoscopia e por via aberta. Os autores concluíram que não podem recomendar o uso por rotina da laparoscopia. Embora esta via implique menor perda sanguínea, menos complicações peri-operatórias e menor tempo de internamento, por outro lado, obriga a tempos operatórios mais longos e resulta em menor radicalidade cirúrgica. Zhang et al (2008) estudaram 391 doentes, tendo verificado que, em

média foram ressecados 22 gânglios. Consideram que a gastrectomia por laparoscopia é defensável, pelo menos, nos estádios I e II.

**Síntese** - A prática da linfadenectomia apoia-se no conhecimento das cadeias ganglionares de drenagem linfática gástrica definidas pelos cirurgiões japoneses. As 16 cadeias agrupam-se em estações ganglionares de níveis 1, 2, 3 e 4, às quais correspondem os níveis de linfadenectomia D1, D2, D3 e D4. A cirurgia com extensão de gastrectomia e linfadenectomia suficientes, sem doença residual, designa-se cirurgia R0. Não existe consenso internacional quanto à extensão da linfadenectomia.

Os resultados reportados pelos cirurgiões japoneses, demonstrando aumento da sobrevivência com a linfadenectomia alargada, não foram inicialmente reproduzidos nos centros cirúrgicos ocidentais. A diferença de resultados não parece ser devida a diferenças biológicas dos tumores nas diversas zonas geográficas.

Os resultados mais recentes de centros cirúrgicos alemães, austríacos, italianos, britânicos, portugueses e até americanos, aproximam-se dos que são apresentados pelos centros japoneses.

O estudo prospectivo holandês e britânico, que contesta esta abordagem perdeu a credibilidade quando foi demonstrada a má qualidade da cirurgia praticada.

A maior parte dos centros oncológicos diferenciados refere melhoria da sobrevivência com a linfadenectomia D2, embora à custa de aumento da morbilidade, sem aumento da mortalidade. No entanto, alguns centros demonstraram melhoria dos resultados com a linfadenectomia D3, sem aumento das complicações cirúrgicas, quando comparado com a cirurgia D2. Foi demonstrado que a cirurgia D4 completa não melhora os resultados.

A melhoria dos resultados verifica-se em todos os estádios e encontra-se não só nos trabalhos originais de autores dedicados, mas também nos grandes registos oncológicos e contrasta com os maus resultados dos centros conservadores. Assim, enquanto os centros que praticam uma abordagem conservadora apresentam sobrevivências próximas dos 30%, os centros com abordagem radical atingem sobrevivências próximas dos 70%.

Também é importante referir a importância da linfadenectomia profilática, ou seja, a melhoria dos resultados mesmo quando não se evidencia metastização ganglionar, o que poderá dever-se ao fenómeno das micrometástases.

Para que se possa estabelecer o estadiamento do tumor é necessário que sejam ressecados pelo menos 15 gânglios. Para que se possa considerar que foi praticada linfadenectomia D2 é necessário que sejam ressecados pelo menos 25 gânglios. Para que se possa considerar cirurgia R0 o número de gânglios metastizados deve ser inferior a 20% do total de ressecados.



#### d)- CIRURGIA ULTRA-RADICAL

Apenas uma referência para a cirurgia ultra-radical, como as linfadenectomias D4 referidas por Sasako (2008), as exenterações abdominais superiores e a operação de Appleby, referidas por Furukawa (1997) e por Isisaki (1998), cujas indicações são polémicas e que não têm ainda um espaço bem definido na cirurgia do cancro gástrico.

Segundo alguns autores, como Maeta et al (1999), a linfadenectomia D4 completa (dissecção dos gânglios peri-aórticos entre o hiato esofágico e a bifurcação da aorta), aumenta as complicações operatórias, sem que aumente a sobrevivência. No entanto, estudos japoneses de grandes séries, em particular de Isisaki et al (1999), demonstraram que a dissecção dos gânglios para-aórticos até à bifurcação da aorta (D4) nos tumores avançados revela que em 23% dos casos esta cadeia ganglionar está invadida e que, desde que não estejam invadidos mais do que dois gânglios nestas cadeias, é possível obter boas sobrevivências aos cinco anos – 50%.

No entanto, Sasako (2008), em estudo randomizado recente, envolvendo 523 doentes nos estadios T2b, T3 ou T4, operados em 24 hospitais, comparando a cirurgia D2 com a cirurgia D2 complementada com a dissecção das cadeias para-aórticas (D4), mostrou que a mortalidade é igual (0,8% nos dois grupos), mas a morbilidade é maior com a dissecção D4 (28,1% *versus* 20,9%). A cirurgia demora mais uma hora a executar. A sobrevivência aos 5 anos é semelhante nos dois grupos (70,3% com D4 *versus* 69,2% com D2). O autor concluiu que não se justifica a dissecção para-aórtica sistemática. A mesma comparação foi feita por Yonemura et al (2008), tendo chegado à mesma conclusão. Com base no estudo randomizado de 269 doentes, determinaram sobrevidas muito semelhantes (52,6% com D2 *versus* 55% com D4). A mortalidade foi 0,7% com D2 e 3,7% com D4. Sendo assim, consideram que não se justifica a linfadenectomia D4 profilática.

A Operação de Appleby e a exenteração abdominal superior são propostas selectivamente por cirurgiões japoneses, como Yonemura et al (1994) e Mafune et al (2005).

Cheon et al (2008), no estudo de 58 doentes com metástases hepáticas, sujeitos a gastrectomia e ressecção hepática, obtiveram sobrevivências de 75,3% a 1 ano, 31,7% a 3 anos e 20,8% a 5 anos, independentemente do número de metástases.

A dissecção por rotina da cápsula do pâncreas não se justifica, porque a sua invasão é rara e a cirurgia pode-se complicar com fistulas pancreáticas, como demonstraram Herbella et al (2008).

Quanto à dissecção dos gânglios mediastínicos, Nunobe et al (2008), no estudo de 270 doentes, demonstraram que esta dissecção se justifica no caso dos carcinomas gástricos do terço proximal que invadem o esófago numa extensão de 2cm ou superior. Nesta situação, estes gânglios estão invadidos em 17,8% dos casos.

**Síntese** - A cirurgia ultra radical não demonstrou melhoria de sobrevivência face à gastrectomia radical com linfadenectomia D2 ou D3, eventualmente com ressecção multiorgânica associada. Exceptuam-se a dissecção mediastínica e as ressecções multi-orgânicas em casos seleccionados.

## e)- MORTALIDADE E MORBILIDADE

Tem-se invocado que a cirurgia mais radical se acompanha de maior mortalidade.

No entanto, verifica-se que enquanto a mortalidade média na Europa é de 8%, no estudo alemão de Hanover, referido por Patiño (1994), praticando sempre gastrectomia total, esplenectomia e linfadenectomia alargada, a mortalidade desce para 3,9%. O estudo de Roukos et al (1998) em Frankfurt demonstra uma mortalidade de 1,3%, com 33,4% de morbidade.

Em Espanha, Diaz et al (2008) referem 1,6% de mortalidade média, que sobe para 2,1% nos doentes submetidos a gastrectomia total.

O ensaio alemão multicêntrico, envolvendo 1096 doentes e coordenado por Siewert (1993), demonstrou que não há diferença de mortalidade entre a linfadenectomia radical e a conservadora – 5,2% e 5%, respectivamente.

Ainda na Alemanha, Bloechle (1995) demonstrou que é possível praticar cirurgia radical com ressecções multiorgânicas em tumores localmente avançados com 3,6% de mortalidade e 25% de morbidade.

Na Itália, Degiuli et al (1997), em 785 doentes reportam uma taxa global de mortalidade de 2,5% com a linfadenectomia D2, sendo de 4,5% para a gastrectomia total e 1,3% para a sub-total.

Também os autores franceses como Meyer et al (1995), referem uma diminuição da mortalidade à medida que aumentou a radicalidade; num estudo referente a 4655 doentes, em que foi feita cirurgia D1 em 58,4% e D2 em 41,6%, reportam uma mortalidade conjunta de 8%.

Quanto aos austríacos Jatzko et al (1995), referem uma mortalidade global de 6,8%, que baixa para 4,9% quando é executada cirurgia R0 de acordo com o padrão japonês.

Nos EUA, Woodall et al (2008), no estudo já referido, evidenciaram que a mortalidade diminuiu de 11,9% para 3,5% à medida que aumentou a radicalidade cirúrgica, demonstrada pelo aumento do número de gânglios ressecados.

Merece referência, ainda no mundo ocidental, a taxa de mortalidade da cirurgia radical com linfadenectomia alargada D2 do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) – New York, referida por Hong (2001), que é apenas 1,1%.

Ainda nos Estados Unidos, em Chicago, a cirurgia D2 é praticada com o envolvimento dos internos, sem aumento de complicações (Liu et al, 2002).

Mais marcante ainda, é o exemplo dos autores japoneses, com 0,1% de mortalidade para a gastrectomia sub-total e de 0,7%, para a gastrectomia total, com uma média de 0,4% praticando ressecções D2/D3, em séries superiores a 20000 doentes, como é citado por Patiño (1994) e por Kim (2001).

No estudo japonês de Ikeguchi et al (2000), envolvendo 882 doentes, a mortalidade foi de 3,7% para a cirurgia D1, 2,5% para a cirurgia D2 e 1,4% para a cirurgia D3.

O estudo japonês randomizado de Sano et al (2004) apresentou mortalidade de 0,8% para a linfadenectomia D2, e a mesma mortalidade quando a linfadenectomia foi alargada aos gânglios para-aórticos (D4).

Na série de 276 doentes reportada por Shimada et al (2004), da Universidade de Kyoto, submetidos a linfadenectomia D2, a mortalidade foi zero.

Em contraste, os estudos randomizados ingleses e holandeses mostram o dobro da mortalidade com a cirurgia radical, quando comparada com a cirurgia D1. A mortalidade global no estudo inglês, reportada por Cuschieri (1999) e referente a 200 doentes num total de 400, foi de 9,3%, sendo de 13% para a cirurgia D2. No estudo holandês a mortalidade para a cirurgia D1 foi de 4% e para a cirurgia D2 foi de 10%, como foi reportado por Bonenkamp (1999) – 331 doentes com cirurgia D2, divididos por 80 hospitais.

Como se constata, no estudo inglês, tal como no holandês, o número de doentes é reduzido e dividido por um grande grupo de hospitais, em comparação com os outros estudos, o que terá influenciado os resultados.

No entanto, noutro estudo inglês, conduzido por Lewis et al (2002) e referente a 245 doentes, comparando a cirurgia D2 com a D1, foi demonstrada menor mortalidade (8,3% vs 12%), menor morbilidade (28% vs 36%) e melhor sobrevivência aos cinco anos (56% vs 11%) com a linfadenectomia alargada, sem pancreatico-esplenectomia.

Na Irlanda, McCullough et al (2008) referem mortalidade zero com a linfadenectomia alargada.

Em Portugal algumas séries merecem referência.

Foram reportadas boas taxas de mortalidade por de Almeida et al (1994), que numa série de 166 doentes referem 3,6% de mortalidade e por Sousa et al (2000), que no estudo de 232 doentes operados referem 3,5% de mortalidade.

No I.P.O. de Lisboa, Bettencourt et al (2006) reportam a ressecção em média de 23 gânglios, detectando metastização ganglionar em 45% dos doentes, com 6,9% de mortalidade e 62,4% de sobrevivência aos cinco anos.

No estudo prospectivo de 470 doentes do Hospital S. António, do Porto, Nogueira et al (2005) reportaram que foi praticada linfadenectomia D2-D3 em 56,8% dos doentes. Foram ressecados em média 19,8 gânglios. Foram detectados gânglios metastizados em 52,7% de doentes. A taxa de mortalidade foi de 7,6% e a taxa de morbilidade foi de 37,2%. A sobrevivência global foi de 62%.

Quanto à morbilidade, é seguramente superior quando se pratica a linfadenectomia alargada, atingindo 17% a 36%, de acordo com Adachi Y et al (1997) e com Roviello et al (2002). Um factor importante de morbilidade é a prática sistemática da esplenectomia e da pancreatectomia caudal, tal como foi efectuada no estudo holandês e que pode ter contribuído para os maus resultados, como ocorreu em vários países e foi reportado por Bonenkamp et al (1999) e por Schmid et al (2000).

Quando consideramos a cirurgia radical com linfadenectomia alargada, o aumento da morbilidade regista-se na transição da cirurgia D1 para a D2 e na transição da D3 para a D4 e não na transição da cirurgia D2 para a D3. As complicações estão sobretudo associadas à esplenectomia e à pancreatectomia caudal generalizadas, que caíram em desuso.

Um estudo alemão demonstrou a mesma mortalidade (3%) e a mesma morbilidade (21%) para a cirurgia D2 e para a D3, à custa de maior tempo operatório (289 min) e de maior tempo de internamento (17,4 dias) para a cirurgia D3. Este tempo operatório compara-se vantajosamente com o referido em grandes séries chinesas de milhares de doentes que referem uma duração média de 6,6 horas, que sobe para 7,9 horas quando é feita pancreato-esplenectomia (Lo, 2002). enquanto os autores japoneses reportam uma média de 4 a 6 horas (Adachi et al, 1997).

Igualmente na Alemanha, o grupo de cirurgiões de Nuremberga, num total de 459 doentes, demonstraram que a cirurgia D3 é exequível sem desvantagem para os doentes, quando comparada com a cirurgia D2 executada pela mesma equipa (Gunther et al, 2000).

A mesma conclusão foi obtida em estudos japoneses por Adachi et al (1997), por Mimori et al (1997) e por Sano et al (2004). Esta conclusão mantém-se quando são incluídos também os parâmetros de avaliação nutricional (Shimoyama, 2005).

O estudo randomizado de 221 doentes realizado em Taiwan por Wu et al (2004) demonstrou mortalidade zero tanto para a cirurgia D1 como para a cirurgia D3.

No entanto, alguns autores, como Adachi et al (1994), Robertson et al (1994) ou Bittorf et al (2002),

não aceitam a cirurgia D3, considerando que, para além dum melhor estadiamento, não há vantagem na sobrevivência.

A médio prazo a cirurgia D3 acompanha-se de maior incidência de litíase biliar e das suas complicações (16 a 30%), e no pós-operatório imediato da colecistite alitiásica, como foi demonstrado por Wu et al (1995) e por Kodama et al (1996).

A idade, mesmo superior a 80 anos, segundo Hanazaki et al (1998) e Kitamura et al (1999), não agrava significativamente a taxa de complicações e não é factor de exclusão para a cirurgia D2-D3, desde que o doente não apresente outros factores de risco, embora se refira que a cirurgia mais conservadora dá os mesmos resultados neste grupo etário, salvaguardando que os idosos têm sempre sobrevivências mais curtas (Tsujitani, 1996).

Para o Grupo Holandês de Estudo do Cancro Gástrico, a idade limite para a cirurgia alargada é 85 anos (Bonenkamp, 1999).

Os cirurgiões alemães Moenig et al (2001) referem cirurgia radical até aos 89 anos.

**Síntese** - A taxa de mortalidade não aumenta com a cirurgia radical com linfadenectomia alargada. Pelo contrário, vários estudos no Oriente e no Ocidente demonstraram que, à medida que as equipas cirúrgicas se diferenciam neste tipo de cirurgia, a mortalidade vai baixando, com vários centros a reportarem mortalidade próxima de 1%. Em contraste, a mortalidade é mais elevada nos centros que praticam cirurgia conservadora, sendo próxima dos 10%. Quando se considera a morbilidade, esta é habitualmente mais elevada quando é praticada linfadenectomia alargada, embora haja excepções. Quando se compara a cirurgia D2 com a D3, vários grupos demonstraram que a taxa de complicações não aumenta com a extensão da linfadenectomia, tendo sido possível atingir mortalidade zero com cirurgia D3. A idade avançada não foi factor de exclusão para a linfadenectomia alargada.

## I.5 – ESTUDO DA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR. ANÁLISE INDIVIDUAL DOS PARÂMETROS CONSIDERADOS.

Não foi possível, à luz dos conhecimentos actuais, dispor de um indicador único que, com segurança, nos indique os doentes que vão apresentar metástases ganglionares. Os sistemas de prognóstico tradicionais, como o TNM, mostraram-se inadequados para este objectivo.

Sendo assim, conforme já se referiu anteriormente, Pan et al (2003) propuseram a utilização conjunta de Ki-67, p53 e caderina-E para definir o prognóstico e Nitti et al (2008) propuseram o estudo de vários parâmetros de prognóstico, entre eles a localização, o grau de diferenciação, a invasão linfática e vascular, a Instabilidade de Microssatélites, o Factor de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), a p53 e a caderina-E.

No presente estudo analisamos parâmetros anátomo-clínicos, histopatológicos e oncobiológicos.

Entre os parâmetros anátomo-clínicos considerámos a localização, a dimensão, a classificação de Borrmann, a gastrina sérica e as alterações metabólicas.

Entre os parâmetros histopatológicos considerámos a citologia peritoneal, a infecção por *Helicobacter pylori*, a metaplasia intestinal, a classificação de Ming, a classificação de Lauren, a invasão em profundidade da parede gástrica (T), a metastização ganglionar e o Estadiamento TNM.

Entre os parâmetros oncobiológicos considerámos o CEA, o CA19.9, o CA72.4, o Ki-67, a p53, a caderina-E, o *ERBB2*, a Instabilidade de Microssatélites, a mucina MUC1 e os antígenos Sialil Lewis X e o Sialil TN.

### I.5.1 – PARÂMETROS ANÁTOMO-CLÍNICOS

#### a)- LOCALIZAÇÃO DO TUMOR

Tradicionalmente, considera-se que a localização do tumor condiciona o prognóstico, que é mais favorável para os tumores do antro e mais reservado para os tumores do terço proximal (fórnix e junção esofago-gástrica). Esta noção está ligada ao facto de se considerar que no terço proximal predominam os tumores de tipo difuso ou misto, enquanto no terço distal predominam os tumores de tipo intestinal.

Sousa et al, em 1997, no estudo de 425 doentes verificaram que em Portugal não ocorrera inversão da localização e que continuavam a predominar os tumores do antro, sendo os tumores do cárdia incluídos no grupo dos tumores do terço superior.

Sousa et al (2001), confirmaram no estudo de 302 doentes que predomina a localização distal. Os tumores do antro apresentam as melhores sobrevivências e não se observam diferenças significativas em relação à sobrevivência entre as restantes localizações. Os tumores do cárdia têm um comportamento distinto dos tumores do antro, mas partilham características com os tumores do fundo e do corpo. A frequência da metastização ganglionar é de 74,3% nos tumores do cárdia e de 76,3% nos tumores do fundo/corpo, ou seja, um comportamento semelhante em relação a este parâmetro.

Sousa et al (2002) demonstraram que também algumas características oncobiológicas são semelhantes no cárdia e no conjunto fundo/corpo, como é o caso da expressão da proteína codificada pelo gene *ERBB2*.

Nitti et al (2008) consideram que os tumores do terço proximal apresentam maiores dimensões, penetração mais profunda na parede gástrica, maior frequência de invasão vascular, **metastização ganglionar** mais frequente e estadios TNM mais avançados.

Kim et al (2001), reportando-se à base de dados do MSKCC, referem que os tumores da junção esofago-gástrica desenvolvem **metástases ganglionares** em 74% dos casos, os tumores do terço proximal em 66%, os tumores do corpo em 65% e os tumores do antro em 59%. Nos tumores do terço proximal os gânglios paracárdicos estão envolvidos em 40% dos casos, os da pequena curvatura em 29% e os do hilo esplénico em 11%.

Hanazaki K et al (1999), recorrendo aos registos do National Cancer Center Hospital de Tóquio, descrevem a percentagem de casos em que as várias cadeias ganglionares estão metastizadas, em função da localização do tumor.

Assim, nos tumores do terço distal as cadeias mais frequentemente invadidas são a 3 (38%), a 4 (35%), a 6 (49%) a 7 (23%) e a 8 (25%).

Nos tumores do terço médio as cadeias mais frequentemente invadidas são a 1 (16%), a 3 (40%), a 4 (31%), a 6 (15%) e a 7 (22%).

Nos tumores do terço proximal as cadeias mais frequentemente invadidas são a 1 (31%), a 2 (13%), a 3 (39%), a 7 (19%) e a 9 (13%).

Os estudos de Kykuchi et al (2003) no Japão não permitiram definir um padrão topográfico dos gânglios metastizados, o que constitui uma forte limitação para algumas técnicas, como a pesquisa do gânglio sentinela, cujo interesse se expõe mais à frente, no capítulo sobre metastização no “early gastric cancer” (Yokota, 2001; Tanaka, 2004).

No caso particular dos tumores localizados no coto gástrico, Sousa et al (2001) demonstraram que estes tumores evidenciam comportamento diferente no que se refere ao sexo, ao tamanho e à classificação de Lauren. Nos restantes parâmetros, incluindo a **metastização ganglionar**, o seu comportamento é semelhante ao dos tumores do cárdia e do fundo/corpo.

## b)- DIMENSÃO DO TUMOR

A dimensão tem sido utilizada por alguns autores como parâmetro de definição de prognóstico. O limite de dimensão referenciado é variável com os autores e com a situação, não havendo portanto um valor consensual. Encontramos estudos utilizando como referência os 2cm (nos casos de “early gastric cancer”), os 4cm, os 5cm ou os 6cm.

Não só nos tumores invasivos a dimensão é considerada como factor de prognóstico. DiSiena et al (2005), consideram que nas situações de “early cancer” os tumores com dimensão inferior a 4,5cm apenas desenvolvem metástases ganglionares em 4% dos casos. O Grupo Italiano Para o Estudo do Cancro Gástrico considera que 4cm é o valor de fronteira para o risco de metastização ganglionar (Folli, 2001). Ainda para estes tumores, Siewert et al (1999) consideram que a mucossectomia endoscópica só se deve praticar em tumores intra-mucosos com menos que 2cm.

Em relação aos tumores invasivos Kim et al (1994) consideram 5cm como valor de referência para o risco de metastização ganglionar. A dimensão tem sido referida como factor de prognóstico a ter em conta em relação ao risco de metastização do hilo esplénico e da necessidade de praticar esplenectomia. Assim, Kikuchi et al (2003) consideram que a esplenectomia é útil nos tumores proximais T2 com mais que 4cm. Para Takeuchi et al (2001) a esplenectomia é necessária nos tumores T4 ou nos tumores proximais com mais que 4cm.

O valor de 5cm é referido por Wang et al (1994) como a dimensão a partir da qual a expressão de MUC1 tem valor prognóstico. Yonemura et al (1990) consideram que os tumores com dimensão superior a 6cm apresentam sobre-expressão de Ki-67 com maior frequência. Por outro lado, Sato et

al (1997) demonstraram que a dimensão não tem relação com a expressão da proteína codificada pelo gene *ERBB2*.

### c)- CLASSIFICAÇÃO DE BORRMANN

De acordo com alguns autores, a Classificação de Borrmann, baseada no aspecto macroscópico do tumor, tem significado prognóstico em relação ao carcinoma gástrico.

A classificação pode ser estabelecida no momento da realização da endoscopia ou no exame anátomo-patológico macroscópico.

A classificação prevê quatro tipos - (The Royal College of Pathologists, 2007):

Tipo I – Tumores com aspecto polipóide

Tipo II – Tumores com aspecto fungiforme ou vegetante

Tipo III – Tumores ulcerados

Tipo IV – Tumores difusamente infiltrativos

Em particular, discute-se se o tipo Borrmann IV, infiltrativo, é um factor de prognóstico independente. De acordo com Acetta et al (2005), os tumores Borrmann IV correspondem a 16% do total, com uma sobrevivência de 21% aos 5 anos. Nos tumores Borrmann IV apenas 6,4% são T1 ou T2. Nos tumores de tipo IV apenas foram encontrados 17% de casos sem metástases ganglionares (N0), enquanto nos outros tipos os tumores N0 representam 23,2%. Não só as metástases ganglionares são mais frequentes nestes tumores, como também as metástases à distância. A maioria dos doentes estão em estadio III ou IV na altura do diagnóstico.

McNeel et al (1958) analisaram as características dos tumores e a sobrevivência pós-operatória de acordo com os tipos de Borrmann. A sobrevivência foi melhor nos doentes com tumores com crescimento exofítico, tipos I e II. Os doentes com tumores tipo III e IV apresentavam **metástases ganglionares** com maior frequência e tiveram sobrevivências mais curtas.

Moenig et al (2001) demonstraram que as metástases ganglionares no hilo esplénico são mais frequentes nos tumores Borrmann IV.

Kakeji et al (1993; 1998) analisaram a relação entre os tumores Borrmann IV, a expressão de Sialil Tn e a **metastização ganglionar**, concluindo que esta é mais frequente nos tumores Borrmann IV com expressão aumentada de Sialil Tn.

Os tipos I e II de Borrmann relacionam-se com a expressão positiva de *ERBB2* (Tsujimoto, 1997).

### d)-GASTRINA SÉRICA

Konturek et al (1997) demonstraram que os doentes com carcinoma gástrico apresentam níveis elevados de gastrina sérica.

Szabó I et al (2000) demonstraram que a gastrina estimula a proliferação das células do carcinoma gástrico e, por outro lado, regula a remodelação da mucosa gástrica e estimula a invasão das células, como foi evidenciado por Wroblewski et al (2002). Tang et al (2004) consideram que a gastrina pode estar envolvida no processo inicial de carcinogénese gástrica.

Miyaji et al (1997) demonstraram que existe relação entre o nível sérico da gastrina e o grau de diferenciação dos tumores.

Soran et al (2000), no estudo de 34 doentes, encontraram níveis elevados de gastrina em 23,5% dos

doentes. A taxa de ressecção curativa foi de 65% nos doentes com gastrina normal e 38% nos doentes com gastrina elevada. Todos os doentes com gastrina elevada morreram no primeiro ano.

A gastrina também pode ser doseada nas células tumorais. Stefhens et al (2007), no estudo de 86 doentes, demonstraram que os tumores que apresentam células positivas para a gastrina se associam a sobrevivências mais curtas. Segundo Hur et al (2006) os doentes cujos tumores são positivos para a gastrina e para o receptor da gastrina têm pior prognóstico.

#### e)- ALTERAÇÕES METABÓLICAS

As alterações metabólicas no âmbito do cancro gástrico têm sido estudadas quer no que respeita ao significado do estado metabólico na evolução da doença, quer no que respeita às alterações induzidas pela própria doença, quer ainda no que respeita às consequências da cirurgia.

Debatem-se não só as relações entre o cancro e as alterações metabólicas por ele provocadas, mas também as consequências das alterações metabólicas na carcinogénese gástrica e na evolução da doença.

No que respeita às alterações metabólicas provocadas pelo cancro, Garófolo et al (2005) consideram que se devem ao estado de catabolismo induzido pelo tumor, à anorexia com diminuição da ingestão e à deficiente absorção.

Huang et al (2005) detectaram perda de peso em 54,5% dos doentes e Índice de Massa Corporal inferior a 18 em 14,7%. Verificaram igualmente que os níveis de insulina e de leptina se encontravam reduzidos. Murphy et al (2004) verificaram que, no período pré-operatório, 12% dos doentes apresentavam perda de peso com um Índice de Massa Corporal inferior a 20. Butters et al (1996), em 31% dos doentes com cancro gástrico determinaram perda de peso corporal superior a 10%.

Kiyama et al (2005) avaliaram a composição corporal por bioimpedância e verificaram que no período pós-operatório imediato se verifica predominantemente perda das massas proteicas, enquanto a médio prazo se verifica predominantemente diminuição da massa gorda.

Zhang et al (2003) confirmaram igualmente que os doentes com cancro gástrico apresentam baixo Índice de Massa Corporal.

Ji et al (1997) demonstraram que os doentes obesos estão em maior risco de desenvolver cancro gástrico. Por outro lado, nos doentes obesos, Dhar et al (2000) demonstraram que a linfadenectomia é menos eficaz, com um número inferior de gânglios ressecados. Opinião contrária é defendida por Gretschel et al (2003), que consideram que não há diferença no número de gânglios ressecados nos doentes obesos, por comparação com os não obesos. Kodera et al (2004) consideram que a obesidade pode aumentar a duração e as complicações da cirurgia, mas não compromete a sobrevivência a longo prazo.

Quanto às consequências metabólicas da cirurgia, Bae et al (1998), no estudo de 20 doentes em que foi feita antropometria, teste de d-xilose, doseamento de Vit. B12 e biópsia jejunal, verificaram que existia má-absorção de gorduras. Constataram que não havia depleção das massas proteicas, mas existia depleção da gordura corporal.

Tsuburaya et al (1993) verificaram que no pós-operatório ocorreu perda de peso em 80% dos doentes. A pré-albumina e a albumina estavam diminuídas em 26% dos doentes.

Quanto aos métodos de avaliação do estado metabólico, Garófolo et al (2005) consideram que o peso é um mau indicador e que portanto devem ser feitas determinações de antropometria, incluindo a prega cutânea tricípital, circunferência do braço e circunferência muscular do braço. Verificaram



diminuição da circunferência do braço em 35% dos casos e da prega cutânea tricípital em 40%. Referem uma redução de pré-albumina em 36% dos casos.

Simons et al (1995) consideram a bioimpedância como um bom método para estudo da composição corporal nos doentes com cancro, quando comparada com outros métodos mais complexos, como a medição do potássio total ou a diluição de deutério.

## 1.5.2 – PARÂMETROS ANÁTOMO-PATOLÓGICOS

### a)- CITOLOGIA PERITONEAL

Embora alguns investigadores, como Manzoni et al (2006) considerem que os resultados da citologia peritoneal não acrescentam informação prognóstica em relação ao sistema TNM, outros autores, como Miyashiro et al (2005), consideram que nos tumores avançados o resultado da citologia peritoneal pode ajudar a tomar decisões terapêuticas.

Considera-se que a possibilidade de ocorrer disseminação peritoneal de células neoplásicas não se limita aos tumores avançados podendo, embora raramente, ocorrer no “early cancer”, como é referido por Yamamoto et al (2006). Também Rosenberg et al (2006) reportam a ocorrência de citologia positiva em 8,5% de 164 doentes com tumores em Estadio I. Verificaram que a citologia positiva não afecta o prognóstico dos tumores em Estadio Ia, mas afecta a sobrevivência nos tumores Ib. Com base neste estudo, os autores consideram que a presença de células neoplásicas no líquido peritoneal se associa à invasão em profundidade (T) e à **metastização ganglionar**.

A disseminação intra-peritoneal pode ocorrer na forma de carcinomatose macroscópica ou de células livres, com ou sem ascite. Discute-se a possibilidade de, no pré-operatório, avaliar a existência de disseminação intra-peritoneal por métodos não invasivos, em comparação com a citologia laparoscópica e com a citologia intra-operatória.

Chamadol et al (2008), no estudo de 28 doentes verificaram que a TAC espiral tem uma sensibilidade de 84,2% para avaliar a invasão da serosa e de 73,1% para avaliar a **invasão ganglionar**, mas não tem capacidade para detectar as metástases peritoneais. Yang et al (2006) compararam a sensibilidade diagnóstica para detectar metástases peritoneais do PET-TAC (72,7%) com a TAC espiral de alta velocidade (47,4%). Igualmente Lim et al (2006) compararam a PET com a TAC, tendo verificado que a TAC tem melhor capacidade diagnóstica que a PET.

Pelo contrário, Chen et al (2005) demonstraram que a PET tem melhor capacidade diagnóstica que a TAC para detectar **metástases ganglionares**, mas que o melhor resultado se obtém com a conjugação dos dois métodos.

Chang et al (2005) estudaram em 40 doentes a relação entre a ascite diagnosticada por TAC e a disseminação peritoneal e concluíram que quando a ascite é de pequeno volume, estimado em menos que 50cc, apenas se verifica carcinomatose em 12,5% a 25% dos casos. Em contrapartida, ocorre carcinomatose em 75% a 100% dos casos quando o volume é superior a 50cc. Em consequência, a cirurgia radical deve ser realizada mesmo quando é detectada uma ascite de pequeno volume.

Lee et al (2005) estudaram 301 doentes, dos quais 93 (30,8%) tinham ascite e 71 (23,5%) tinham metástases peritoneais e verificaram que a eco-endoscopia foi um método mais seguro que a TAC para diagnosticar a ascite.

Quanto ao valor da laparoscopia de estadiamento com citologia, são referidos resultados diferentes, pelos vários autores:

No estudo de 45 doentes considerados inicialmente como candidatos para cirurgia curativa, Sotiropoulos et al (2005), na avaliação laparoscópica, determinaram um estadio superior em 51,1% dos casos, dos quais em 22,2% foi detectada disseminação intra-peritoneal. A citologia do líquido peritoneal não acrescentou informação. Em 31% dos doentes a cirurgia foi contra-indicada como terapêutica inicial. No caso dos tumores avançados T3 ou T4, Song et al (2007) estudaram 24 doentes por laparoscopia, os quais tinham prévia indicação para cirurgia curativa. Em 62,5% a cirurgia foi excluída como terapêutica inicial. No estudo de Graaf et al (2007), envolvendo 511 doentes, a laparoscopia de estadiamento levou à alteração da decisão terapêutica em 20,2%.

A citologia pode detectar disseminação peritoneal mesmo nos doentes que, na laparoscopia, não têm disseminação aparente. Nath et al (2008), no estudo de 255 doentes encontraram carcinomatose macroscópica em 48 (18,8%). Nos restantes 207 doentes, a citologia permitiu detectar disseminação em mais 15 (7,2%). Os doentes com carcinomatose macroscópica tiveram uma sobrevivência média de 9 meses, enquanto os doentes só com citologia positiva tiveram uma sobrevivência de 13 meses, que subiu para 15 meses nos que fizeram quimioterapia.

Nakagawa et al (2007) estudaram 100 doentes em que compararam os métodos imagiológicos convencionais com a laparoscopia macroscópica e com a citologia laparoscópica. Em 7% dos casos foi feito o diagnóstico de disseminação peritoneal pelos métodos clássicos. Nos restantes doentes a laparoscopia permitiu o diagnóstico de carcinomatose macroscópica em 22,6% dos casos. Nos restantes a citologia permitiu o diagnóstico de disseminação peritoneal microscópica em 29% dos casos.

Também quanto ao valor prognóstico da citologia, são referidos resultados diferentes: Miyashiro et al (2005), em estudo já referido, respeitante a 417 doentes com tumores avançados envolvendo a subserosa ou camadas mais profundas, fizeram o lavado do fundo de saco de Douglas com 100 cc de soro fisiológico. Verificaram que, após ressecção cirúrgica, a sobrevivência aos três anos foi de 4% para os doentes com disseminação macroscópica, 24% para os doentes apenas com citologia positiva e 48% para os doentes que não apresentavam disseminação macroscópica nem microscópica.

Li et al (2005) pesquisaram simultaneamente a existência de células neoplásicas e o CEA no lavado peritoneal de 64 doentes. A citologia foi positiva em 23,4% dos casos e o CEA em 40,6%. Ambos se relacionaram com a invasão em profundidade do tumor e com a **metastização ganglionar**. O maior valor prognóstico foi obtido com o CEA. Cetin et al (2005) estudaram simultaneamente o CEA sérico, o CEA peritoneal e a citologia peritoneal em 70 doentes. O CEA sérico foi superior a 10ng/ml em 30% dos casos e relacionou-se com as metástases hepáticas. O CEA peritoneal foi superior a 10ng/ml em 35,7% dos doentes e relacionou-se com as metástases hepáticas e com a invasão da serosa visceral e parietal. A citologia peritoneal foi positiva em 37,1% dos casos e relacionou-se com as metástases hepáticas. Bentrem et al (2005), conduziram um estudo no MSKCC, envolvendo 371 doentes, em que a citologia do lavado peritoneal por laparoscopia foi positiva em 6,5% dos casos. A citologia positiva relacionou-se com a invasão em profundidade T, mas não com a **metastização ganglionar**. A sobrevivência média para os doentes com citologia positiva foi de 14,8 meses, enquanto que para os doentes com citologia negativa foi de 98,5 meses.

No que respeita à citologia intra-operatória, Ribeiro et al (2006) estudaram 220 doentes, nos quais a citologia foi positiva em 6,8% dos casos. A citologia positiva não se relacionou com a **metastização ganglionar**. Os doentes com citologia positiva tiveram uma sobrevivência média de 10,5 meses, enquanto os doentes com citologia negativa tiveram uma sobrevivência média de 61 meses. Chuwa et al (2005) estudaram a citologia por via laparotómica em 142 doentes. A citologia foi positiva em 25,4% dos doentes e relacionou-se com a profundidade de invasão T, com a **metastização ganglionar** e à distância e com a sobrevivência dos doentes.

## b) INFECÇÃO DA MUCOSA GÁSTRICA POR *Helicobacter pylori*

A infecção pelo *Helicobacter pylori* (Hp), bactéria descrita por Warren e Marshall em 1984, tem sido amplamente estudada como factor precursor da oncogénese gástrica, não só no que respeita ao carcinoma, mas também em relação ao linfoma.

Segundo Pereira (2005), a sua capacidade para sobreviver em meio ácido e criar adesão às células epiteliais permite-lhe desenvolver infecção crónica. A adesão do Hp às células da mucosa gástrica desencadeia uma resposta inflamatória, cuja intensidade é variável em função da estirpe bacteriana, da presença de outros factores ambientais e das características do hospedeiro. A bactéria tem a capacidade de segregar substâncias que a protegem da acção bactericida do meio. A resposta inflamatória leva à produção de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , os quais inibem a produção de ácido clorídrico, aumentando o risco da gastrite crónica e permitindo a colonização por outras bactérias. O meio alcalino, que assim se cria, facilita a formação de nitrosaminas e estimula a produção de gastrina, induzindo proliferação celular. O Hp produz proteína vacuolizante vacA, que induz a formação de vacúolos nas células epiteliais. O processo inflamatório leva à libertação de radicais livres e alterações no DNA. A situação pode evoluir para a metaplasia intestinal.

Alguns estudos demonstraram que o Hp activa os receptores de tipo tirosina-quinase, como os codificados por *ERBB2*, *EGFR* e *c-MET*, estimulando a invasão tumoral. Igualmente Oliveira et al (2006), demonstraram que a bactéria induz, in vitro, a invasão das células epiteliais gástricas. Figueiredo et al (2002) demonstraram que o processo de carcinogénese pode estar relacionado com a interacção entre as características de Hp e do hospedeiro. Existe elevado risco de desenvolvimento de carcinoma gástrico quando ocorre em simultâneo a infecção por estirpes virulentas e alguns polimorfismos pró-inflamatórios de IL-1 $\beta$ , que é um potente inibidor da secreção gástrica e indutor da resposta inflamatória à infecção por Hp. Igualmente, foi demonstrada uma relação semelhante com o TNF- $\alpha$ .

O carcinoma gástrico foi há muito associado à acção de nitrosaminas exógenas, provenientes da dieta, do tabaco e de outras origens. A interacção entre as nitrosaminas endógenas, a infecção por Hp e a Vit.C na carcinogénese gástrica, com excepção para a localização no cárdia, foi estudada por Jakszyn et al (2006) no âmbito do estudo EPIC – EUROGAST. Foi avaliada a ingestão de carne vermelha, fornecedora de Heme, que é nitrosado. A formação de nitrosaminas aumenta na infecção por Hp, provavelmente devido à maior libertação de NO. A Vit.C exerce um efeito protector porque neutraliza os radicais livres e portanto diminui a formação gástrica de produtos nitrosados. Para além disso, as nitrosaminas afectam directamente o crescimento de Hp. O estudo demonstrou que há relação entre a formação de nitrosaminas endógenas, a infecção por Hp e os níveis de Vit. C no processo de carcinogénese gástrica, com excepção para o carcinoma do cárdia.

Chan et al (1995) demonstraram que a infecção por Hp se associa a alterações na expressão de Sialil Lewis X e do risco de desenvolvimento de metaplasia intestinal.

Park et al (2005) defendem que a gastrite induzida por Hp leva à deficiente reparação do DNA, motivo pela qual a Instabilidade de Microssatélites é mais frequente nos carcinomas de doentes infectados por esta bactéria.

Segundo Lan et al (2003), a acção de Hp na carcinogénese gástrica também se deve à indução de mutações na p53.

Não encontramos na literatura referências relativas à influência da infecção por Hp na **metastização ganglionar**.

### c)- METAPLASIA INTESTINAL

A metaplasia intestinal, enquanto precursora da displasia, constitui uma lesão pré-neoplásica em relação ao carcinoma gástrico de tipo intestinal. Pode ser classificada em Tipo I ou completa (tipo intestino delgado) e Tipos II e III ou incompleta.

Considera-se que a infecção por Hp desempenha um papel importante no desenvolvimento da metaplasia.

A metaplasia intestinal relaciona-se com algumas oncoproteínas, conforme foi referido na secção anterior.

Scotiniotis et al (2000) mostraram que a actividade proliferativa, indicada pela expressão de Ki-67, pode estar aumentada na metaplasia intestinal. Caracteristicamente há expressão de Sialil Tn na metaplasia intestinal.

### d)- CLASSIFICAÇÃO DE MING

A classificação de Ming, baseada nas características de crescimento e invasão dos tumores, foi proposta como indicador de prognóstico.

A classificação, baseada no aspecto microscópico das lesões, considera dois tipos de tumores: os tumores com crescimento de tipo expansivo e os tumores com crescimento de tipo infiltrativo.

Em 1977 Ming propôs que os tumores de tipo expansivo, com crescimento de tipo nodular, se relacionam com a metaplasia intestinal, formam estruturas glandulares e têm melhor sobrevivência que os tumores de tipo infiltrativo.

Em 1981 Ribeiro et al, no estudo de 167 doentes, observaram que 57,4% apresentavam tumores de tipo expansivo e 42,5% de tipo infiltrativo. A classificação de Ming revelou ter significado prognóstico, que se relacionou com a extensão da doença.

Roy et al (1998) também demonstraram que a classificação de Ming tem valor prognóstico independente e que os tumores de tipo infiltrativo condicionam sobrevivências mais curtas. Igualmente Luebke et al (2005), no estudo de 117 doentes submetidos a cirurgia D2, concluíram que a classificação representa um factor de prognóstico independente, que se correlaciona com a classificação de Borrmann, com a invasão em profundidade T e com a **metastização ganglionar**. Os doentes com tumores de tipo infiltrativo tiveram sobrevivências mais curtas. Cuschieri et al (2002), do MRC Upper GI Cancer Working Party avaliaram 324 doentes incluídos no estudo cirúrgico randomizado do MRC e concluíram que a classificação de Ming tem impacto na sobrevivência dos doentes. Conclusão semelhante tinha sido obtida por Michelassi et al (1994) no estudo de 178 doentes.

Pelo contrário, Yu et al (1995), na análise de 639 doentes incluídos no Second British Stomach Cancer Group Trial sobre terapêutica adjuvante, verificaram que a classificação de Ming não tem significado prognóstico. Neste estudo não foi encontrada influência da terapêutica adjuvante na sobrevivência dos doentes. Também Songun et al (1999), na avaliação de 285 doentes do Dutch Gastric Cancer Trial verificaram que a Classificação de Ming não acrescenta valor prognóstico ao estadiamento TNM. Estes resultados confirmaram os que já haviam sido referidos por Garnier et al (1998).

No que respeita à **metastização ganglionar**, Shen et al (1999), no estudo de 533 doentes, verificaram que existe relação entre o número de gânglios invadidos e o aspecto macroscópico, a dimensão e a localização, mas não existe relação com a classificação de Ming.

## e)- CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DE LAUREN

Em 1965, Lauren descreveu um sistema de classificação histo-clínica dos carcinomas gástricos, que se tornou aceite de uma maneira generalizada. Lauren dividiu os tumores em difusos e intestinais, referindo ainda o sub-grupo de tumores mistos. Considerou que esta classificação tinha valor prognóstico, sendo o tipo difuso mais agressivo.

Polkowski et al (1999) demonstraram que a classificação de Lauren constitui um factor de prognóstico independente. Marreli et al (2002) observaram que o tipo histológico tem influência na sobrevivência dos doentes.

Os tumores de tipo intestinal são mais frequentes nas regiões de elevada incidência de cancro gástrico, apresentam-se em doentes mais idosos e afectam predominantemente a porção distal do estômago. Têm disseminação hematogénea (Caldas et al, 1999).

O tipo intestinal relaciona-se com lesões pré-neoplásicas, como a metaplasia intestinal, o que não se verifica no tipo difuso.

De acordo com Bresciani et al (2003), os tumores de tipo difuso apresentam-se em doentes mais jovens, têm crescimento infiltrativo e invadem a cavidade peritoneal. Joo et al (2003) referem que os tumores deste tipo têm maior incidência de **metastização ganglionar**.

Os diferentes tipos histológicos relacionam-se com diferentes alterações genéticas e moleculares. Assim, de acordo com Polkowski et al (1999) o tipo intestinal tem maior expressão do produto do gene *ERBB*, enquanto o tipo difuso está relacionado com a mutação do gene da caderina-E (*CDH1*), como foi demonstrado por diversos grupos, como Gayter et al (1998), Caldas et al (1999), Huntsman et al (2001), Zhou et al (2002) e Brooks-Wilson et al (2004). Os tumores de tipo misto apresentam um comportamento mais agressivo no que respeita à dimensão, invasão em profundidade e metastização ganglionar (Zheng et al, 2008).

No entanto, a classificação de Lauren tem algumas limitações:

Há um número significativo de tumores que não se enquadra em nenhum dos dois tipos. Este grupo de tumores não-classificáveis ou “indeterminados” incluem os tumores indiferenciados (sólidos) e os mistos (coexistência de fenótipo intestinal e difuso). Os carcinomas sólidos podem ser considerados como variante dos intestinais.

Atendendo a esta limitação, Carneiro et al (1995; 1997), propuseram uma nova classificação, conhecida como classificação de Carneiro. De acordo com esta classificação, os tumores dividem-se em Glandulares, Células isoladas, Sólidos e Mistos. Os carcinomas de tipo glandular e os de células isoladas correspondem, na classificação de Lauren, a carcinomas de tipo intestinal e difuso, respectivamente.

## f)- INVASÃO EM PROFUNDIDADE DA PAREDE GÁSTRICA

De acordo com a classificação do American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da International Union Against Cancer (UICC), de 2002, a invasão do tumor em profundidade na parede gástrica considera-se em cinco níveis, com subdivisões:

- Tis – Carcinoma *in situ* – carcinomas intra-epiteliais, sem invasão da lâmina própria
- T1a – Tumores limitados à mucosa (com invasão da lâmina própria)
- T1b – Tumores com invasão da sub-mucosa
- T2a – Tumores com invasão da muscular própria
- T2b – Tumores com invasão da sub-serosa
- T3 – Tumores com penetração da serosa, sem invasão das estruturas adjacentes
- T4 – Tumores que invadem as estruturas adjacentes (baço, colon, intestino delgado, fígado, diafragma, pâncreas, rim, supra-renal, parede abdominal, retro-peritoneu).

De acordo com o AJCC (2009) e com a UICC (2009), a sétima edição da classificação dos tumores malignos propõe algumas alterações significativas no estadiamento dos tumores do estômago, do cárdia e do esófago, de modo a que o estadiamento seja semelhante para as três localizações.

Em relação à invasão em profundidade (T) do carcinoma gástrico, a nova classificação será a seguinte:

- Tis – Carcinoma *in situ* – tumor intraepitelial, sem invasão da lâmina própria; displasia de alto grau
- T1 – Tumor invade a lâmina própria, *muscularis mucosae* ou submucosa
  - T1a – Tumor invade a lâmina própria ou a *muscularis mucosae*
  - T1b – Tumor invade a submucosa
- T2 – Tumor invade a muscular própria
- T3 – Tumor invade a subserosa
- T4 – Tumor perfura a serosa ou invade estruturas adjacentes
  - T4a – Tumor perfura a serosa (peritoneu visceral)
  - T4b – Tumor invade estruturas adjacentes.

Consideram-se estruturas adjacentes ao estômago: o baço, o cólon transverso, o fígado, o diafragma, o pâncreas, a parede abdominal, as glândulas supra-renais, o rim, o intestino delgado e o retroperitoneu. O tumor que invade o ligamento gastro-cólico ou o ligamento gastro-hepático, o pequeno epíplon ou o grande epíplon, sem perfurar o peritoneu visceral, é classificado como T3.

A invasão intra-mural do duodeno ou do esófago é classificada de acordo com o nível mais profundo de invasão atingida pelo tumor em qualquer dos três órgãos (esófago, estômago ou duodeno).

No presente estudo utilizámos a classificação anterior, que estava em vigor no decurso da investigação e que é a que ainda é referenciada na literatura consultada.

A invasão em profundidade da parede gástrica (T) é habitualmente avaliada por histologia. Pode ser avaliada por eco-endoscopia, embora com algumas limitações, como é referido por Habermann et al (2004). Dittler e Siewert (1993) defendem a eco-endoscopia como método de avaliação pre-operatória nos tumores do estômago e Shimoyama et al (2004) consideram que é um método fiável na avaliação dos tumores do cárdia.

O nível de penetração do tumor na parede gástrica tem valor prognóstico em relação à **metastização**

**ganglionar** e em relação à sobrevivência dos doentes.

Siewert et al (1999) consideram que os tumores T1a desenvolvem **metástases ganglionares** em menos que 5% dos casos, os tumores T1b em 20%, os tumores T2 em 40%, os tumores T3 em 70% e os tumores T4 em 90% dos casos.

No que respeita à invasão das **cadeias distais**, Kim et al (2001) consideram que a segunda estação ganglionar está invadida em 8% a 13% dos tumores T2 e em 40% dos tumores T3. A sobrevivência aos cinco anos é de 86% a 100% para os tumores T1, de 50% para os tumores T2 e 25% para os tumores T3.

#### g)- METASTIZAÇÃO GANGLIONAR

**O estudo da metastização ganglionar constitui o objectivo da presente investigação.**

A invasão das cadeias ganglionares é o factor de prognóstico independente mais importante para a sobrevivência dos doentes, conforme defendem vários investigadores.

A frequência da metastização é diferente para as várias cadeias ganglionares.

Kim et al (2001) referem que a maior incidência se verifica nas cadeias perigástricas, em particular nas mais próximas do tumor, seguidas das cadeias 7, 8 e 9.

No estudo de Roviello et al (2002), verificou-se que a metastização ganglionar está limitada à primeira estação ganglionar em 24,2% dos casos, havendo invasão da segunda estação ganglionar em 27,9% dos casos; predomina a invasão dos gânglios peri-celíacos.

Siewert et al (1999) demonstraram que o factor prognóstico mais importante para a sobrevivência é a relação entre o número de gânglios ressecados e o número de gânglios invadidos, devendo estes constituir menos de 20% do total para que se possa considerar uma cirurgia R0 absoluta, de carácter curativo. Nitti et al (2003) e Kunisaki et al (2005) também demonstraram a importância prognóstica deste parâmetro.

A avaliação do estadio ganglionar (N) é feita segundo dois sistemas de classificação diferentes – a Classificação Japonesa, que é a mais antiga e a Classificação Unificada UICC, também adoptada pelo AJCC.

1. A classificação Japonesa, que é a mais antiga, baseia-se no agrupamento das cadeias ganglionares por estações – 1, 2, 3 e 4, conforme a distância dos gânglios em relação ao tumor primitivo. A tendência actual é referenciar as estações invadidas em relação a estruturas anatómicas, em particular aos pedículos vasculares. Assim, a estação de nível 1 inclui as cadeias 1, 2, 3, 4, 5 e 6. A estação de nível 2 inclui as cadeias 7, 8, 9, 10 e 11. A estação de nível 3 inclui as cadeias 12, 13 e 14. A estação de nível 4 inclui as cadeias 15 e 16.

Em função das estações invadidas consideram-se os seguintes estadios ganglionares: N0, N1, N2, N3 e N4.

2. A classificação UICC baseia-se no número de gânglios metastizados.

N0 – não se verifica metastização ganglionar

N1 – estão metastizados entre 1 a 6 gânglios

N2 – estão metastizados entre 7 e 15 gânglios

N3 – estão metastizados mais de 15 gânglios

Tal como já se referiu no capítulo anterior, a propósito da invasão em profundidade (T), o AJCC (2009) e a UICC (2009) propuseram alterações no estadiamento do carcinoma gástrico. De acordo com a citada revisão de 2009, a metastização ganglionar terá a seguinte classificação:

N0 – não se verifica metastização ganglionar

N1 – estão metastizados 1 ou 2 gânglios linfáticos

N2 – estão metastizados 3 a 6 gânglios linfáticos

N3 – estão metastizados 7 ou mais gânglios linfáticos

N3a – estão metastizados 7 a 15 gânglios linfáticos

N3b – estão metastizados 16 ou mais gânglios linfáticos

Como já referimos a propósito da invasão em profundidade (T), também na classificação da metastização ganglionar (N) utilizámos a versão anterior, que se encontrava em vigor no decurso da investigação e que é ainda referenciada na literatura consultada.

Mantém-se o debate sobre qual o melhor método para definir o estadiamento N, entre a **Classificação Japonesa e a Classificação TNM unificada**, tendo cada uma delas as suas vantagens, como demonstraram Fuji et al (1999).

Por um lado, a Classificação Japonesa só pode ser aplicada nos centros onde se pratique a linfadenectomia alargada, com as inerentes dificuldades técnicas, que a colocam fora do alcance de muitos cirurgiões; por outro lado, a Classificação UICC foi aceite pelos cirurgiões japoneses por ser simples, reprodutível e homogénea (Ichikawa, 2003).

Estudos comparativos demonstraram que ambos os sistemas são fiáveis; no entanto, quando se pretende relacionar marcadores moleculares, como a p53, com o grau de invasão ganglionar, apenas o sistema japonês se correlacionou significativamente com o marcador, como foi demonstrado por Takeno et al (2001).

De qualquer modo, a **Classificação Japonesa tem valor prognóstico**, segundo Adachi et al (2000), assumindo particular importância o conhecimento do **número de gânglios** invadidos no **compartimento ganglionar N2**. É assim que, de acordo com os autores japoneses, a sobrevivência aos cinco anos, após uma cirurgia D2, é de 81% a 89% para os doentes sem invasão ganglionar, 55% a 63% quando há invasão do compartimento N1, 19% a 46% com invasão do compartimento N2, 10% a 20% com invasão do compartimento N3 e 8% com invasão do compartimento N4, designados de acordo com a classificação japonesa.

Roviello et al (2002), no estudo já citado, referem que a sobrevivência é de 54% quando está invadida a primeira estação ganglionar e 32% quando está invadida a segunda estação. Kikushi et al (1998) referem uma sobrevivência de 24,2% quando está invadida a terceira estação.

A classificação N era inicialmente feita em função da distância ao tumor primitivo.

No entanto, como já citámos atrás ao definir os tipos de linfadenectomia e foi demonstrado por Adachi et al (1995) Siewert et al (1999) e por Kim et al (2001), a classificação das cadeias ganglionares invadidas pode ser feita **independentemente da localização do tumor**, em função da relação dos gânglios com os pedículos vasculares ou com referências anatómicas como o pâncreas ou o cárdia.

A **Classificação N Unificada – UICC** tem importante valor prognóstico, atendendo a que o número de gânglios invadidos é o factor de prognóstico independente mais importante. Aplicando esta classificação, Kim (1999) mostrou que a sobrevivência é de 89% para N0, 66% para N1 (1 a 6 gânglios invadidos), 34% para N2 (7 a 15 gânglios) e 0% para N3 (mais de 15 gânglios).

O grau de **invasão ganglionar** correlaciona-se com o nível de **profundidade da invasão parietal**, o



que levou Siewert et al (1999) e Kim et al (2001) a associar estes dois factores de prognóstico, que no entanto têm significado independente.

Enquanto os tumores T1 têm uma sobrevivência aos cinco anos de 86% a 100%, os tumores T2 têm uma sobrevivência de 50% e os T3 apenas 25%.

Por outro lado, constata-se que nos tumores T1 a invasão ganglionar se verifica em 10% a 18% dos doentes, enquanto nos T2 a invasão se dá em 35% dos casos mas com uma invasão da segunda estação ganglionar em 8% a 31%; nos tumores T3 a invasão verifica-se em 68%, com 40% de invasão da segunda estação ganglionar; nos tumores T4 a metastização ganglionar existe em 77% (Kim et al, 2001).

Por outro lado, o grau de **invasão ganglionar** também se relaciona com a **localização**. Os tumores do fundo gástrico acompanham-se de metastização ganglionar em 66% dos casos, a qual nos tumores da junção gastro-esofágica sobe para 74%. No estudo já citado, Kim et al (2001) demonstraram que nos tumores proximais os gânglios para-cárdicos estão envolvidos em 40% dos doentes, os da pequena curvatura em 29% e os do hilo esplénico em 11%.

Os estudos japoneses não permitiram definir um padrão topográfico de distribuição dos gânglios invadidos em função do tumor primitivo (Kikuchi et al, 2003). Saito et al (2007) chamam a atenção para a existência do que denomina por “skip metastasis” ou seja, metástases ganglionares que “saltam” uma cadeia ganglionar sem a metastizar, para irem invadir outra mais distante.

Continua por resolver o problema do significado das **micro-metástases** ganglionares, que, segundo Yasuda et al (2002), podem atingir 32% dos doentes, piorando o prognóstico. Segundo Siewert et al (1996) o fenómeno das micro-metástases explicaria a melhoria da sobrevivência com as linfadenectomias radicais nos doentes N0, ou seja com a linfadenectomia profilática.

#### g.1) Metastização ganglionar em situações específicas

##### g.1.1) Metastização da cadeia 10 – Esplenectomia e pancreatectomia caudal

A possibilidade de metastização do hilo esplénico (cadeia 10) obriga a ponderar a necessidade da esplenectomia e, em casos raros, da pancreatectomia caudal.

Pelas suas implicações, a questão da esplenectomia merece ser analisada em particular.

O baço suprime o crescimento tumoral a partir da doença residual mínima no período pós-operatório precoce e, segundo Fatouros et al (2003), diminui o risco de recidiva.

Fujita et al (1996) mostraram que a esplenectomia reduz os níveis de Imunoglobulina M no período pós-operatório imediato de doentes gastrectomizados. Em consequência, pode ser também um factor de morbilidade e comprometer a imunidade, incluindo anti-tumoral (Tsuburaya et al, 1993).

Na Coreia foi demonstrado por Cho et al (2002), que a quantidade de linfocitos T não se altera com a ressecção do baço, mas que a esplenectomia não prolonga a sobrevivência.

Na Itália, o estudo randomizado de Bozetti et al (1997) demonstrou que a esplenectomia aumenta as complicações pós-operatórias.

No estudo norueguês de Viste et al (1994), com mortalidade de 8% e morbilidade de 33%, a esplenectomia foi identificada como o principal factor determinante das complicações.

No Japão, Adachi et al (1997) demonstraram que a associação da esplenectomia à gastrectomia radical aumenta a morbilidade de 40% para 64%.

No estudo americano de Weitz et al (2004), no caso de 335 tumores proximais, a esplenectomia aumentou a taxa de infecção de 33% para 57%, mas não aumentou outros tipos de complicações, nem a taxa de mortalidade.

Nos EUA, o estudo de Brady (1991) no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center demonstrou aumento das complicações nos doentes esplenectomizados (45% vs 21%), em particular infecções, mas não evidenciou qualquer influência negativa na sobrevivência.

O estudo inglês de Griffith et al (1995) mostrou que a mortalidade operatória foi de 12% quando é executada esplenectomia e apenas 2,5% nos doentes não esplenectomizados; por sua vez, a morbidade é de 41%, *versus* 14% sem esplenectomia. No mesmo estudo a esplenectomia foi acompanhada de diminuição da sobrevivência de 71% para 45%.

Kwon (1997) mostrou que os doentes com esplenectomia tiveram mais complicações e sobrevivências mais curtas. A exceção respeita aos doentes com tumores em estadio IV, nos quais Yoshino et al (1997) defendem que a esplenectomia aumenta a sobrevivência.

O estudo de Maehara et al (1991) não mostrou qualquer relação entre a esplenectomia e a sobrevivência dos doentes.

Na Alemanha, o estudo de 243 doentes realizado por Schmid et al (2000) confirmou que a esplenectomia não melhorou a sobrevivência, mas originou um elevado número de complicações. Em consequência, consideram que a esplenectomia só é recomendada no estadio IV, quando há invasão directa do pâncreas ou baço ou quando é suposto haver invasão dos gânglios da artéria esplénica ou do hilo.

Para os autores holandeses Hartgrink e van de Velde (2005) a esplenectomia e a pancreatectomia só se justificam quando existe invasão directa destes órgãos.

No entanto, os estudos japoneses de Yamamoto et al (2004) mostraram que nos tumores T3 há significativa metastização linfática para o hilo esplénico e que a esplenectomia aumenta a sobrevivência de 25% para 42%.

O estudo alemão de Moenig et al (2001), envolvendo 112 doentes com tumores do terço proximal, em que em média foram ressecados três gânglios no hilo esplénico, revelou que em 9,8% dos casos existem metástases nos gânglios do hilo. Só se observaram metástases hilares nos tumores proximais nos estadios IIIb e IV localizados na grande curvatura e nos tumores tipo Borrmann IV com invasão ganglionar. A infiltração tumoral do baço só foi observada em dois doentes, ambos com tumores em estadio IV.

Segundo Siewert et al (1995), a esplenectomia sistemática, sem pancreatectomia, justifica-se nos tumores do terço proximal, devido à sua drenagem retro-peritoneal. Kikuchi et al (2003) consideram que a esplenectomia pode ser útil na cirurgia dos tumores proximais T2 com dimensão superior a 4cm.

Com base em vários estudos japoneses e coreanos de Takeuchi et al (2001), de Chikarak et al (2001), de Lee et al (2001) e de Sakaguchi et al (2001), a esplenectomia ou a pancreato-esplenectomia estão indicadas nos tumores T4 e nos tumores proximais com mais de 4cm, com invasão da serosa ou com invasão dos gânglios para-cárdicos ou ao longo dos vasos curtos. Nestes tipos de tumores, a invasão ganglionar no hilo esplénico ou na artéria esplénica atinge 24% dos doentes.

As complicações aumentam quando à esplenectomia se associa a pancreatectomia caudal.

A pancreatectomia caudal e a dissecação da artéria esplénica distal aumentam o risco de abscessos peri-pancreáticos, como foi demonstrado por Katai et al (2005).

A esplenectomia, no âmbito da gastrectomia radical, pode ser causa de trombose da veia porta.

FuruKawa et al (2000) demonstraram que dissecando a artéria esplénica se obtém quase o mesmo número de gânglios que se ressecam com a pancreatemia caudal – 4,6 versus 4,1 o que torna desnecessária a ressecção por rotina da cauda do pâncreas, diminuindo assim a taxa de complicações.

#### g.1.2) Metastização da cadeia 12 – Ligamento hepato-duodenal

Como é referido por Kesley R et al (2005), no ligamento hepato-duodenal existem 3 a 5 gânglios, cuja invasão varia de 2,7% a 17% dos casos, de acordo com a localização do tumor. A estação está com frequência invadida nas situações de tumores distais. A sua invasão nos casos de tumores proximais implica mau prognóstico.

A classificação TNM da UICC considera os gânglios do pedículo como loco-regionais, enquanto a classificação TNM da AJCC considera a invasão destes gânglios como metástases à distância (M1).

Quanto à classificação TNM japonesa, estabelece sub-divisões na estação. Designa os gânglios anteriores à artéria hepática como 12a e considera-os como sendo de nível 2. Quanto aos gânglios posteriores à artéria, são designados por 12p, sendo os gânglios situados por baixo do pedículo designados por 12b. Quer os 12p, quer os 12b, são considerados como nível 3.

Estes diferentes conceitos justificam a apreciação em particular desta cadeia.

Para alguns autores, a associação da dissecação da cadeia 12 à linfadenectomia D2 caracteriza a chamada linfadenectomia D2-D3. Para outros autores a designação D2-D3 implica também a dissecação da cadeia 13.

A dissecação do ligamento hepato-duodenal aumenta o número de gânglios disponíveis para análise. Assim, praticando cirurgia D2, Jatzco e Stettner referem a ressecção em média de 25 gânglios, enquanto Manzoni refere uma média de 31.

Quando à linfadenectomia D2 se soma a linfadenectomia da estação 12 (cirurgia D2-D3), Siewert refere uma média de 33 gânglios e Roviello uma média de 35.

Sasako et al (1995) consideram que a dissecação da cadeia 12 melhora a sobrevivência, apesar de a dissecação do ligamento hepato-duodenal envolver riscos de lesão vascular (artéria hepática ou veia porta) ou das vias biliares (Kesley et al, 2005).

#### g.1.3) A metastização ganglionar no “early gastric cancer”

O “early gastric cancer”, carcinoma confinado à mucosa ou à sub-mucosa, independentemente da invasão ganglionar (Yokota et al, 2000), merece uma apreciação em separado (Iriyama et al, 1989).

Atendendo a que, de acordo com Isozaki et al (1996), 7% a 15% dos cancros gástricos precoces são multicêntricos alguns autores defendem a gastrectomia total de princípio.

Na Alemanha, Wittekind et al (1997), no estudo de 1664 doentes mostraram que 3,7% dos carcinomas gástricos são multicêntricos, sendo esta situação mais frequente nos “early cancer”. Estes autores demonstraram que os tumores multicêntricos estão associados a níveis elevados de p53 e c-erb-B2 e diminuídos de caderina-E.

Assistimos actualmente a uma defesa da cirurgia conservadora e mini-invasiva por cirurgias como Kitamura et al (1997) e Onitsuka et al (2003) – incluindo a ressecção endoscópica, por laparoscopia ou por mini-laparotomia, que é no entanto contestada por cirurgias experientes como Yokota et al (2001).

A abordagem mais conservadora destes tumores está condicionada pelo risco de metastização ganglionar. Considerando que 10% a 12% desenvolvem metástases ganglionares, mas que quando se trata de carcinoma intra-mucoso apenas 3% invadem os gânglios (contra 20% do carcinoma sub-mucoso), defende-se a ressecção local (nomeadamente endoscópica ou laparoscópica), no carcinoma intra-mucoso. Esta atitude exige meios de diagnóstico precisos, como a eco-endoscopia (Kida et al, 1998). Yokota et al (1998) consideram que só se aplica aos tumores com menos de 1 a 2 cm, de tipo elevado. Tanaka et al (2004) procuram tornar a técnica mais fiável fazendo a pesquisa do gânglio sentinela, considerado como o primeiro gânglio para onde se faz a drenagem linfática do tumor. O seu estudo terá valor preditivo em relação à metastização ganglionar. No entanto, a variabilidade da drenagem linfática, evidenciada por Kikuchi et al (2003), como já foi referido, dificulta o recurso a esta técnica.

A dificuldade na utilização do gânglio sentinela para a selecção da extensão da linfadenectomia também é evidenciada por Siewert e Sandler (2000), considerando que a drenagem linfática do estômago é mais complexa do que noutras zonas. Consideram que a rotação embrionária do estômago condiciona que cada zona do órgão drene para vários grupos ganglionares. A dificuldade é acrescida pela existência de “skip metastasis”- metástases que “saltam” estações ganglionares.

Por outro lado, Park et al (2006), no estudo de 100 doentes, identificaram gânglios sentinela em 94, obtendo em média 4,4 gânglios ressecados por doente. A pesquisa foi feita com injeção sub-erosa de 5cc de verde de indocianina e com avaliação aos 5 minutos. Detectaram metástases ganglionares em 14 doentes. Destes 14 doentes, 3 tinham metástases apenas nos gânglios não-sentinela. Ou seja, em 21,4% dos casos as metástases não foram detectadas pela pesquisa do gânglio sentinela.

Tajima et al (2009) consideram que a pesquisa de gânglio sentinela guiada pela fluorescência do verde de indocianina permite prever o estadio de invasão ganglionar, em particular nos tumores T1.

A escola de Munique, de Siewert et al (1999), considera que a mucosctomia endoscópica é uma opção correcta para os tumores intra-mucosos de tipo intestinal, com menos que 2cm de dimensão máxima, enquanto que para os tumores sub-mucosos defendem a linfadenectomia D2, considerando que só após a ressecção se sabe se há ou não metastização ganglionar. Também Oliveira (1999) defende a dissecação ganglionar para estes tumores. Saliente-se, no entanto, que Namieno et al (1996) demonstraram que mesmo os carcinomas intra-mucosos com dimensão inferior a 1cm podem apresentar invasão ganglionar predominantemente peri-gástrica, mas que segundo Miyaji et al (1999) pode envolver os gânglios para-aórticos (N4), em particular no caso dos carcinomas com células em anel-de-sinete. Potencialmente, o estudo dos marcadores moleculares pode ajudar na identificação dos tumores em risco de metastização, como foi demonstrado por Oya et al (1995), estudando a proliferação celular através do doseamento de KI-67.

Em relação aos carcinomas sub-mucosos, quando ocorre invasão ganglionar, esta limita-se habitualmente aos gânglios peri-gástricos e não atinge os gânglios sub-pilóricos nem do hilo esplénico. No entanto, o Grupo Italiano Para o Estudo do Cancro Gástrico, num estudo multicêntrico de 584 doentes com “early cancer” detectou invasão ganglionar em 14,4%, sendo que em 21 (3,5%) se tratava de N2. Os tumores intra-mucosos apresentavam invasão em 3,7% dos casos e os sub-mucosos em 25,3%. Os factores de risco de invasão ganglionar foram: tumores grandes (>4cm), sub-mucosos, de tipo difuso de Lauren e penetrantes expansivos (tipo Pen A de Kodama). A eco-endoscopia foi pouco útil na avaliação (Folli et al, 2001).

Em estudo anterior, Folli et al (1995) demonstraram que nos tumores Pen A com invasão ganglionar a sobrevivência desce para 57%, mesmo com cirurgia D2, e como tal estes tumores não deveriam ser considerados “early”.

Os estudos de Abe et al (2004) no Japão demonstraram que quando a invasão da sub-mucosa é profunda (> 500 micron) e há invasão dos vasos linfáticos, os “early gastric cancer” apresentam metastização ganglionar em 80% dos casos, a qual é mais frequente no sexo feminino; pelo contrário, quando a penetração na sub-mucosa é limitada e não há invasão dos vasos linfáticos, não há metastização ganglionar.

O estudo dos marcadores moleculares (em particular p53, Ki-67 e caderina-E) pode, segundo Pan et al (2003), ajudar na previsão da metastização ganglionar e consequente necessidade de linfadenectomia. Grandes séries dos autores japoneses demonstraram que quando há invasão de 4 ou mais gânglios o risco de disseminação hematogénea é grande (Gunji et al, 2003).

Em consequência, para estes tumores, Yokota T et al (2001), até ao desenvolvimento de técnicas seguras de detecção do gânglio sentinela, defendem a gastrectomia com linfadenectomia D2 incompleta, ou seja, dos gânglios peri-gástricos, da coronária e da hepática comum.

#### h)- ESTADIAMENTO TNM

Os parâmetros que constituem o sistema **TNM**, no seu conjunto, representam o mais importante sistema de prognóstico.

A invasão em profundidade T e a metastização ganglionar N são estudados nos respectivos capítulos. O estudo da metastização à distância M não faz parte dos objectivos deste estudo. A metastização é referenciada apenas para permitir que se faça o estadiamento TNM, com o qual relacionamos os outros parâmetros.

Seguimos o sistema de estadiamento TNM da UICC, que apresentamos. Referenciamos a sobrevivência aos cinco anos, para cada estadio, reportada por Raimes et al (2001).

Estadio 0	- Tis	- N0	- M0		
Estadio Ia	- T1	- N0	- M0	-	99%
Estadio Ib	- T1	- N1	- M0	-	90%
	T2	- N0	- M0	-	88%
Estadio II	- T1	- N2	- M0	-	79%
	T2 a/b	- N1	- M0	-	71%
	T3	- N0	- M0	-	69%
Estadio IIIa	- T2 a/b	- N2	- M0	-	52%
	T3	- N1	- M0	-	46%
	T4	- N0	- M0	-	52%
Estadio IIIb	- T3	- N2	- M0	-	23%
Estadio IV	- T4	- N1-3	- M0	-	10%
	T1-T3	- N3	- M0		
	Qualquer T	- Qualquer N	- M1		

## NOVO ESTADIAMENTO TNM

Como já referimos, a propósito da classificação (T) e da classificação (N), a sétima revisão da classificação (2009), adoptada pela UICC e pelo AJCC, introduziu alterações significativas, que também se irão repercutir no estadiamento TNM, que passará a ser o seguinte:

Estadio 0	-	Tis	-	N0	-	M0
Estadio IA	-	T1	-	N0	-	M0
Estadio IB	-	T2	-	N0	-	M0
		T1	-	N1	-	M0
Estadio IIA	-	T3	-	N0	-	M0
		T2	-	N1	-	M0
		T1	-	N0	-	M0
Estadio IIB	-	T4a	-	N0	-	M0
		T3	-	N1	-	M0
		T2	-	N2	-	M0
		T1	-	N3	-	M0
Estadio IIIA	-	T4a	-	N1	-	M0
		T3	-	N2	-	M0
		T2	-	N3	-	M0
Estadio IIIB	-	T4b	-	N0, N1	-	M0
		T4a	-	N2	-	M0
		T3	-	N3	-	M0
Estadio IIIC	-	T4a	-	N3	-	M0
		T4b	-	N2, N3	-	M0
Estadio IV	-	Qualquer T	-	Qualquer N	-	M1

Em relação ao estadiamento dos tumores da junção gastro-esofágica, foram introduzidas as seguintes alterações:

- Um tumor cujo epicentro está a uma distância até 5cm da junção e que também atinge o esófago, é classificado e estadiado como carcinoma esofágico.
- Um tumor cujo epicentro está a uma distância até 5cm da junção e que não atinge o esófago, é classificado e estadiado como carcinoma gástrico.
- Um tumor cujo epicentro está no estômago a uma distância da junção superior a 5cm, é classificado e estadiado como carcinoma gástrico.

No presente estudo mantivemos a classificação adoptada na sexta revisão, a qual esteve em vigor no período em que decorreu a investigação.

### I.5.3 – PARÂMETROS ONCOBIOLÓGICOS

#### a)- MARCADORES TUMORAIS SÉRICOS CONVENCIONAIS - CEA, CA19.9, CA72.4

O marcador tumoral utilizado há mais tempo na prática clínica é o **CEA**, que pode ser detectado no próprio tumor, no soro e noutros fluidos orgânicos. Está relacionado com vários tipos de tumores, incluindo o carcinoma gástrico. Em relação às lesões pré-neoplásicas, Carneiro et al (1993), no estudo de uma família com polipose gástrica familiar observaram a expressão de CEA no epitélio de polipos hiperplásicos de 6 dos 9 membros da família.

Tachibana et al (1998) no estudo de 196 doentes verificaram que o CEA se encontrava acima dos valores normais em 14,8% dos casos. Em 100 casos de “early cancer” estava elevado em 7%, enquanto em 96 tumores avançados estava elevado em 22,9%. A sobrevivência aos cinco anos foi de 31,7% para os doentes com valores elevados e de 77,3% para os doentes com valores normais. O CEA elevado relacionou-se com a **metastização ganglionar**.

Aos dois marcadores inicialmente estudados, o Antígeno Carcinoembrionário – CEA e o Antígeno Carboidrato - CA19.9, juntou-se depois a Glicoproteína Associada ao Tumor TAG-72-2, avaliada laboratorialmente como CA72.4. A expressão para os três marcadores é diferente no carcinoma gástrico, sendo 42,6% para o CA72.4, 31,9% para o CA19.9 e 20,2% para o CEA, de acordo com a avaliação de Guadagni et al (1992).

Marrelli et al (1999) avaliaram 153 doentes e verificaram que o CA19.9 se encontrava elevado em 34,6% dos casos, o CA72.4 em 28,1% e o CEA em 20,9%. Verificaram que a positividade para um dos marcadores estava associada ao mau prognóstico. A elevação do CA19.9 relacionou-se com a **metastização ganglionar**, a elevação do CEA com a invasão em profundidade e com a metastização hepática e a elevação do CA72.4 com a dimensão do tumor.

Em relação ao risco de recidiva, Safi et al (1995) estudaram, em 115 doentes com carcinoma gástrico, o significado prognóstico do CEA, do CA19.9 e do CA72.4. Concluíram que o CA72.4 é o marcador mais sensível na detecção de recidivas.

Marrelli et al (2001) no estudo de 167 doentes detectaram recidivas em 55,1% dos casos e avaliaram o comportamento dos três marcadores referidos. A maior taxa de recidivas verificou-se nos doentes com elevação dos níveis séricos de CA72.4. Estes autores verificaram que os doentes que no pré-operatório tinham elevação de um dos marcadores desenvolveram **metástases ganglionares** com maior frequência.

Ainda em relação ao risco de recidiva, Safi et al (1995) estudaram, em 115 doentes com carcinoma gástrico, o significado prognóstico do CEA, do CA19.9 e do CA72.4. Concluíram que o CA72.4 é o marcador mais sensível na detecção de recidivas.

A relação dos marcadores com outros parâmetros também foi estudada por Gaspar et al (2001) em 82 doentes. Verificaram que o CA72.4 se relaciona com a **metastização ganglionar**, com o estadio avançado, com a metastização hepática e com a disseminação peritoneal. O CA19.9 relaciona-se com os estadios avançados, com a invasão em profundidade, com a **metastização ganglionar** e com a disseminação peritoneal. O CEA relaciona-se com a metastização hepática. O CA72.4 foi o marcador que mostrou maior valor prognóstico.

Ishigami et al (2001) estudaram o CEA e o CA19.9 em 549 doentes, tendo verificado as seguintes taxas de marcadores com valores elevados: CEA – 19,5%, aplicando como limite o valor de 5ng/ml; CA19.9 – 18%, com o limite de 37 U/ml. Quando se registou elevação apenas de um dos marcadores verificou-se relação com a profundidade de invasão T e com a metastização hepática. Quando se

registou elevação dos dois marcadores verificou-se também relação com a **metastização ganglionar**. Mihmanli et al (2004) estudaram o CEA e o CA19.9 em 36 doentes e verificaram que o CEA se relaciona com a profundidade de invasão e o CA19.9 se relaciona com a **metastização ganglionar**. Quando estão elevados os dois marcadores a relação com a metastização ganglionar é mais evidente. O estudo de Nakagoe et al (2002), referente a 180 doentes em Nagasaki, sugere que o nível sérico do marcador CA 19.9 é um indicador independente de **invasão ganglionar**.

Imada et al (1999) e Torrado et al (2000) demonstraram que o CEA e o CA19.9 são indicadores de risco de metastização hepática.

Guadagni et al (1993) estudaram a relação do CEA, do CA19.9 e do CA72.4 com a **metastização ganglionar** em 161 doentes. Verificaram que o CA72.4 estava elevado em 42,2% dos casos, o CA19.9 em 32,3% e o CEA em 24%. O CEA e o CA19.9 não revelaram relação com a metastização ganglionar, ao contrário do CA72.4, em que essa relação foi significativa. Os tumores N0 tiveram valores de CA72.4 elevados em 13,5% dos casos, os N1 em 37,5% e os N2 em 50%.

Em relação ao doseamento no liquido peritoneal, Yamamoto et al (2004), demonstraram em 229 doentes que valores de CEA superiores a 0.5ng/ml têm uma sensibilidade de 75,8% e uma especificidade de 90,8% para diagnosticar a disseminação peritoneal. No caso da ascite, Cascinu et al (1997), no estudo de 30 doentes encontraram níveis de CA19.9 elevados em 28 (93,3%).

Nakata et al (1998) demonstraram que a evolução dos níveis séricos dos marcadores tumorais é um bom indicador da resposta à quimioterapia.

## b)- MARCADORES MOLECULARES

Analisámos os dados da literatura referentes a oito marcadores moleculares habitualmente considerados como tendo relação com a biologia do cancro gástrico, de modo a identificar os mais relevantes no que respeita à metastização ganglionar.

### b.1)- Ki-67

A proteína Ki-67 é um antigénio nuclear que, segundo Yoshimura et al (2000) tem expressão em todas as fases do ciclo celular, à excepção de G0.

Testino et al (2002) verificaram que na displasia gástrica de alto grau a proteína Ki-67 estava frequentemente aumentada, ao contrário da proteína p53. Encontrava-se igualmente elevada na metaplasia intestinal (Scotiniotis, 2000).

É considerada como um indicador da proliferação celular e Porschen et al (1991) mostraram que apresenta variações de expressão em diferentes zonas do mesmo tumor.

Foi demonstrada por vários investigadores a relação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a proliferação celular do epitélio gástrico, avaliada pela expressão de Ki-67, podendo estar envolvida no processo de carcinogénese gástrica (Jang et al, 1997; Sasaki et al, 2003; Shiotani et al, 2005).

A expressão da proteína manifesta-se tanto nos tumores de tipo intestinal como nos de tipo difuso (van de Woude, 2003) e, de acordo com Chen L et al (2008), encontra-se expressão elevada em 74,2% dos casos, tendo relação com o estadio da doença.

Yonemura et al (1990) verificaram que os tumores com dimensão superior a 6cm apresentam expressão positiva para Ki-67 mais frequentemente.



No “early gastric cancer” a expressão de Ki-67 está aumentada nos tumores de crescimento superficial, com ou sem metastização ganglionar (Kanai et al, 1997; Pan et al, 2003).

A expressão elevada de Ki-67 pode funcionar como marcador de prognóstico de risco de **invasão ganglionar**. Oya et al (1995) mostraram que nos carcinomas intra-mucosos a metastização ganglionar se acompanha de aumento da actividade proliferativa avaliada por Ki-67. Mita et al (2001) evidenciaram que a expressão elevada de Ki-67 é factor de risco para a metastização ganglionar no “early cancer” sub-mucoso. Goishi et al (2000) mostraram que a expressão de Ki-67 tem valor preditivo de metastização ganglionar nos tumores que invadem a muscular própria. Segundo Yonemura et al (1990) existe relação entre a expressão de Ki-67 e a metastização ganglionar nos tumores avançados. Kim et al (2000) verificaram que a expressão de Ki-67 não se relaciona só com a **metastização ganglionar** mas também com a diferenciação do tumor e a profundidade da invasão da parede.

Estudos japoneses mostraram que os tumores com expressão de Ki-67 superior a 25% têm maior probabilidade de **metastisar para os gânglios linfáticos**; nesses estudos o índice de proliferação celular avaliado por Ki-67 mostrou ser um factor de prognóstico independente (Yonemura, 1990). O estudo de Kikuyama et al (1998) revelou uma relação entre expressão aumentada de Ki-67 e invasão ganglionar apenas em carcinomas indiferenciados.

No entanto, vários estudos no Ocidente e no Oriente não encontraram relação entre a actividade proliferativa, avaliada pela expressão de Ki-67 e os factores de prognóstico no carcinoma gástrico, o que põe em causa a utilidade deste marcador na prática clínica (Victorzon et al, 1996; Setala, 1998; Sandler et al, 2001; Liu et al, 2001; Manzoni et al, 2005).

É interessante a demonstração feita por Koide et al (2002) de que o crescimento tumoral indicado pela proliferação celular (expressão de Ki-67) é menos acentuado nas metástases hepáticas síncronas do que no tumor primitivo ou nas metástases metácronas. Esta constatação daria suporte à ressecção cirúrgica síncrona das metástases hepáticas dos carcinomas gástricos.

Takeji et al (1993) demonstraram que os tumores com índice proliferativo elevado, associado a expressão aumentada de p53, têm maior risco de **metastização ganglionar**. As **micrometástases** do carcinoma gástrico podem apresentar elevado índice proliferativo, indicando a sua capacidade para progredirem para metástases ganglionares estabelecidas (Yonemura et al, 2007).

A determinação pré-operatória de Ki-67 e p53, no material de biópsia, pode permitir, em casos difíceis, distinguir entre os carcinomas bem diferenciados e glândulas atípicas regenerativas (Theuer et al, 2002). Ambos os marcadores são frequentemente positivos no material de biópsia de doentes com displasia de alto grau (MacDonald et al, 1991).

## b.2)- p53

O produto do gene supressor tumoral *TP53* (proteína p53) funciona normalmente como um travão à replicação do ADN, como supressor da angiogénese e como factor desencadeante da apoptose (Pelengaris, 2006).

Em tecidos normais a p53 funciona como guardião do genoma, induzindo a apoptose em situações de lesão do ADN. Quando há inactivação do gene (por mutação ou perda), as células com ADN alterado não morrem e continuam a replicar-se (Assumpção e Burbano, 2005). Nesta situação há também alteração da angiogénese (Huang et al, 2002; Fondevila et al, 2004).

As mutações do gene *TP53* constituem uma das alterações moleculares mais frequentes no carcinoma gástrico, manifestando-se em cerca de 60% dos casos (Dilley, 2001; Feng, 2002), sendo raras nos tumores diplóides (Sugai, 2005).

Em presença de mutação do gene, a proteína mutada forma complexos inactivantes com a proteína nativa e esta situação pode ser avaliada por imunocitoquímica que revela sobre-expressão de p53 (MacDonald, 1991; Lee et al, 2003).

O aumento de expressão de p53 foi observado na metaplasia intestinal e na displasia, isto é, em fases iniciais da cancerização gástrica de tipo intestinal (Chen et al, 1995; Zhang et al, 1995; Sugai et al, 1999). Contudo, no estudo realizado por Raniti et al (1998), referente a 100 doentes, não se identificou qualquer caso de metaplasia intestinal ou displasia com expressão de p53.

Nimura et al (1999) observaram também expressão de p53 na mucosa dos doentes com úlcera gástrica tratados durante mais de quatro anos com inibidores da secreção.

No entanto, Takeno (2001) considera que a expressão da p53 não tem significado nas fases precoces da doença.

Lin et al (1995) constataram que não tem relação positiva com a instabilidade de microssatélites.

Nos casos de carcinoma gástrico associado a Virus Epstein-Barr (cerca de 10% do total), não é detectável a expressão da p53 (Ojima et al, 1997; Lee et al, 2004).

Conde et al (1999) não encontraram relação entre a mutação da p53 e a localização do tumor ou o tipo histológico, ao contrário de Azarhoush et al (2008), que consideram que as alterações de p53 se correlacionam com a localização, sendo mais frequentes nos tumores proximais.

O estudo de Oliveira et al (2004) demonstrou que é importante no despiste do cancro gástrico familiar, quer isoladamente, quer em associação com outros marcadores.

O estudo nos polipos gástricos revelou a expressão de p53 em cerca de um terço dos casos, dos quais apenas uma pequena fracção malignizou. Sakurai et al (1995a; 1995b) sugerem que a p53 tem uma acção menos importante na malignização dos polipos gástricos do que nos polipos do colon e que a sequência adenoma-carcinoma no estômago tem um mecanismo diferente do verificado no colon. Nogueira et al (2000) detectaram a sua presença em 6 de 14 polipos adenomatosos (42,8%), dois dos quais com focos de adenocarcinoma.

Kolodziejczyk et al (1994) verificaram que a malignização dos polipos se acompanha de aumento da expressão de p53.

Carneiro et al (1993) verificaram que numa situação de polipose gástrica familiar, com alta incidência de carcinoma gástrico de tipo difuso, pode não se detectar expressão de p53. É de salientar, no entanto, que nesta situação se tratava de polipos hiperplásicos.

Para Chang et al (1993) e Lan et al (2003) a acção de *Helicobacter pylori* na carcinogénese gástrica poderia ser explicada através da indução de mutações no gene *TP53*, provocadas pela produção de óxido nítrico e, segundo Zhang et al (2004), facilitando a formação de nitrosaminas. No entanto, para Shun et al (1997) e para Wu et al (1998), a frequência das alterações da p53 não se relaciona com a infecção por Hp.

As alterações na p53 podem ter efeito imunoestimulante e levar à formação de anticorpos (p53ab). A detecção de anticorpos circulantes anti-p53 tem sido apontada como indicador de mau prognóstico (Wurl et al, 1997; Shiota et al, 1998; Maehara et al, 1999; Maeta et al, 2000). Foi possível detectar a mutações no sangue circulante em 36,4% dos doentes com cancro gástrico (Wang et al, 2004). Como, de acordo com Nakajima et al (1999), os níveis de anticorpos circulantes anti-p53 se correlacionam com a **metastização ganglionar**, Wu et al (1999) consideram que a sua determinação pré-operatória poderia ser um indicador da necessidade de praticar linfadenectomia. Estas conclusões são, no entanto, contrariadas pelo estudo japonês de 170 doentes por Tang et al (1997), o qual não revelou qualquer valor prognóstico para a expressão de p53.

As anomalias do gene *TP53* estão mais frequentemente associadas com o carcinoma gástrico de tipo intestinal, bem diferenciado, de grandes dimensões, em doentes idosos do sexo masculino, como demonstraram Lin et al (1995). A sobre-expressão associa-se com a progressão tumoral antes que atinja os estadios mais avançados (Takeno et al,1995), mas a expressão torna-se mais positiva nesses estadios (Wu et al,1998; Lee et al, 2003). Bujan et al (1999) demonstraram que é também mais marcada nos tumores de tipo intestinal positivos para o marcador CA72.4.

A mutação tem sido igualmente considerada por Maeda et al (1998) e por Fondevila et al (2004) como factor associado à agressividade tumoral e à sobrevivência dos doentes, tanto no Ocidente (Lee et al, 2003a) como no Oriente (Lee et al, 2003b). Na experiência de alguns autores (Lee et al, 1998; Liu et al, 2001) a expressão aumentada de p53 é marcador de mau prognóstico sobretudo nos tumores de tipo difuso.

No entanto, o estudo de 242 doentes realizado na Finlândia por Victorzon et al (1996) contraria esta visão, sugerindo que a sobre-expressão de p53 não tem valor prognóstico. Igual noção foi suportada pelo estudo de 418 doentes na Alemanha por Gabbert et al (1995).

Segundo Takeno et al (2001), nos doentes com tumores em estadio avançado, a expressão imunocitoquímica de p53 correlaciona-se com a categoria pN do sistema de classificação japonês. Nesse sentido, seria um bom indicador da **invasão das cadeias ganglionares distais** e da necessidade de linfadenectomia alargada.

Em numerosas publicações, o estudo da p53 tem sido proposto como factor de prognóstico em relação à **metastização ganglionar** (Kakejo et al, 1993; Kim et al, 1995; Starzinska et al, 1996; Mahera et al, 1999; Sanz-Ortega et al, 2000; Takeno et al, 2001; Graziano et al, 2001).

Enquanto as mutações significariam risco aumentado de metastização, a acumulação de p53 sem mutações, que ocorre num terço dos tumores, corresponderia, segundo Shiao et al (2000), a uma reacção de defesa e, como tal, a um menor risco de disseminação.

O estudo japonês de Pan et al (2003), envolvendo 1196 doentes com “early gastric cancer” demonstrou que, mesmo nestes tumores, os níveis elevados de expressão da p53 indicam risco de **metastização ganglionar** e de necessidade de linfadenectomia radical. Pode igualmente ser um indicador de risco de recidiva (Kunizaki et al, 2001). No entanto, o estudo igualmente japonês de Kanai et al (1997), referente a 75 doentes, revelou que, no caso do carcinoma precoce, não há relação entre a p53 e a **metastização ganglionar**.

O estudo coreano de Joo et al (2003) com 99 doentes mostrou que a expressão da p53 é um factor independente de **metastização ganglionar**.

Igualmente na Coreia, foi demonstrado por Kim et al (1994) que o risco de **metastização ganglionar** é maior nos tumores com expressão de p53, mesmo com dimensão inferior a 5cm.

Kakeji et al (1998) e Takeno et al (2001) apontaram para o valor prognóstico da p53 no que respeita à sobrevivência dos doentes com tumores em estadio IV. Nestes doentes, Kunisaki et al (2001) consideram que a linfadenectomia para-aórtica (D4) está indicada apenas quando a expressão da p53 for igual ou menor que 50%.

Seruca et al (1994) evidenciaram que quando o tumor primário é negativo para a p53, as **metástases ganglionares** mantêm essa característica. Por outro lado, como mostrou Kakeji et al (1993), as metástases de tumores com expressão de p53 mantêm habitualmente a expressão do marcador.

De acordo com vários estudos, a avaliação das alterações da p53 poderá ser utilizada para prever a resposta à quimioterapia adjuvante, visto que nos casos com expressão de p53 se verificou mais baixa

resposta à quimioterapia do que nos tumores negativos para p53 (Nakata et al, 1998; Bobu et al, 1998; Kikuyama et al, 2001; Fondevila C et al, 2004).

Pode também ser utilizada para prever a resposta à quimioterapia neo-adjuvante, nos doentes com tumores metastizados, quer no que respeita à avaliação das mutações, quer à sobre-expressão da proteína. Poderão assim ser detectados os cerca de 40% de doentes com tumores irrecutíveis que poderão ser “convertidos” em casos cirúrgicos, com aumento da sobrevivência, como foi demonstrado por Kimura et al (2000) e por F. Bataille et al (2003).

O valor prognóstico da expressão de p53 na população portuguesa foi igualmente demonstrado por Sousa et al (2004). Estes autores verificaram que a expressão de p53 se associa a um comportamento biológico mais agressivo, à invasão venosa, à **metastização ganglionar**, à menor sobrevivência dos doentes e à expressão aumentada de c-erb-B2.

### b.3)- Caderina-E

A caderina-E pertence ao grupo das moléculas de adesão celular, essenciais para a formação das “tight junctions” dependentes do cálcio. Para a adesão celular contribuem também outras caderinas e outros tipos de moléculas (integrinas, selectinas e imunoglobulinas). A  $\alpha$ -catenina e a  $\beta$ -catenina são indispensáveis para o eficaz funcionamento da adesão celular mediada pela caderina-E.

Reconhecem-se mais que dez subclasses de caderinas, destacando-se três subclasses: caderina-E (epitelial), caderina P (placentária) e caderina N (neuronal).

A manutenção da arquitectura dos tecidos adultos depende em grande parte da integridade estrutural e funcional das caderinas, sendo a caderina-E a mais importante. A adesão celular é um processo dinâmico fundamental nas alterações morfológicas durante o desenvolvimento, na cicatrização de feridas e na metastização tumoral.

A caderina-E é expressa em muitas células epiteliais e desempenha um papel chave na formação e manutenção de contactos célula-a-célula, sendo supressora da oncogénese, da invasão e da metastização. A caderina-E é uma proteína trans-membranar, dependente do cálcio, que constitui uma molécula predominante na adesão inter-celular. É um supressor tumoral, cuja expressão pode estar diminuída por mutação ou por hipermetilação do promotor, levando a aumento da migração celular, da proliferação, da invasão tumoral e da metastização (Jawhari et al, 1997).

O gene da caderina-E (*CDHI*) é um gene supressor tumoral que pode ser silenciado por mutações e por hipermetilação do promotor, assim como por outros mecanismos. A hipermetilação é um fenómeno potencialmente reversível, o que pode fundamentar a utilização de agentes com actividade desmetilante na terapêutica. No carcinoma gástrico esporádico a mutação do gene *CDHI* é somática, enquanto no carcinoma gástrico difuso familiar a mutação é germinativa. Graziano et al (2004a; 2004b), no estudo de 73 doentes, detectaram hipermetilação de *CDHI* em 40 casos (54%). O fenómeno foi observado quer no “early cancer”, quer nos tumores invasivos e foi identificado como factor de mau prognóstico. A sobrevivência aos cinco anos dos doentes sem mutação foi de 67%, enquanto nos doentes com mutação se reduziu a 35%.

A desregulação da caderina-E pode ser provocada pela disaderina, uma glicoproteína da membrana das células tumorais, que é promotora de metastização.

Foi verificado por Shimada et al (2004) que a expressão da caderina-E é regulada pela disaderina e que a expressão aumentada desta e a perda de expressão de caderina-E são indicadores de mau prognóstico.

Chan et al (2003) demonstraram que o silenciamento da expressão do gene *CDHI* por metilação pode ser induzido pela infecção por *Helicobacter pylori* através da produção de mediadores inflamatórios como a ciclo-oxigenase 2 (COX-2). Estes autores detectaram metilação do gene *CDHI* em 58% dos tumores e a diminuição de expressão da caderina-E associou-se à **metastização ganglionar**.

Conlin et al (2004) demonstraram que a infecção por *Helicobacter pylori* desestabiliza a adesão das células da mucosa gástrica, promovendo a translocação da caderina-E da membrana celular para vesículas intracelulares, aumentando a motilidade das células e o risco de carcinoma gástrico.

Lee et al (2002) observaram que a hipermetilação do gene *CDHI* pode ser detectada no soro em mais de 65% dos doentes em que é detectada no tumor primário.

Todas estas alterações levam à perda da adesão célula-a-célula, a alterações da morfologia e da motilidade celular e à perda da inibição por contacto.

No que se refere à motilidade, as células que expressam caderina-E nativa têm uma frente de migração compacta e migram de uma maneira unidireccional, enquanto nas células com mutações, as consequências na motilidade dependem do tipo de mutação. As alterações na motilidade foram estudadas invitro (Mateus et al, 2007). Neste modelo verificou-se que a motilidade celular e a invasão são características independentes (Suriano et al, 2003). Resultados contraditórios têm sido descritos relativamente ao efeito das mutações de *CDHI* na proliferação celular (Elangbam et al, 1997; Jawahari et al, 1997).

Contudo, os trabalhos do grupo alemão de Munique demonstraram a ocorrência de mutações do gene da caderina-E em cerca de 50% dos carcinomas difusos do estômago (Becker et al, 2004)

Saito et al (1999) demonstraram que as alterações na caderina-E se associam predominantemente ao carcinoma gástrico de tipo difuso, em particular nos doentes jovens, incluindo os carcinomas intra-mucosos. Song et al (2004), no estudo de 97 casos de “early gastric cancer” verificaram que a expressão anormal da caderina-E se relaciona com a morfologia macroscópica de tipo deprimido e com o tipo histológico difuso. Também Chen et al (2003) verificaram que a perda de expressão da caderina-E se associa mais frequentemente ao tipo difuso e é um marcador do risco de invasão dos órgãos vizinhos. No entanto, Carvalho et al (2004), nos doentes jovens, não encontraram relação entre a perda de função da caderina-E e o tipo histológico.

Na Polónia, Polkowsky et al (2004), no estudo de 49 doentes com tumores do cárdia tipo II, demonstraram que a perda de adesão celular determinada pela ausência de caderina-E condiciona permeação proximal do tumor, com encurtamento da margem de segurança. Consideram, por isso, que nos tumores do cárdia com perda de expressão da caderina-E deve ser praticada esofagectomia e reconstrução com tubo gástrico.

No Japão, Pan et al (2003) demonstraram em 118 doentes que no “early cancer” a associação de aumento da expressão da p53 com diminuição da expressão de caderina-E se acompanhou de maior capacidade de invasão tumoral e metastização. Igualmente no Japão, Ougolkov et al (2003) não encontraram relação entre a expressão de Caderina-E e a metastização hepática, a qual no entanto mostrou relação com a sobre-expressão de c-erb-B2.

Huiping et al (2001), no estudo de 50 doentes, confirmaram a associação entre a mutação da caderina-E com a iniciação e a progressão do carcinoma gástrico difuso, sendo um indicador independente de mau prognóstico. Estes autores sugerem ainda que as alterações da caderina-E devem ser consideradas como marcador independente de **metástases ocultas e micrometástases em gânglios** classificados como N0 nos métodos histológicos de rotina.

No estudo de 50 doentes, Machado et al (1998) demonstraram que a expressão anormal de caderina-E se relaciona com a agressividade do carcinoma gástrico, em particular com o tipo histológico difuso,

com a **metastização ganglionar** e com o Estadio TNM avançado.

Zhou et al (2002), no estudo de 163 carcinomas, encontraram expressão anormal da caderina-E em 46% dos tumores, predominantemente do tipo difuso. Verificaram ainda que as alterações são mais frequentes nos tumores Borrmann III e IV e nos tumores com células em “anel de sinete”. Constataram que a expressão anormal de  $\beta$ -catenina se relaciona com a **metastização ganglionar**.

Takahashi et al (2002) demonstraram, no material de biópsia de 189 doentes, que a diminuição de expressão da caderina-E se relaciona com o risco de **metastização ganglionar**. A mesma conclusão foi reportada por Shino et al (1995), no estudo de 121 doentes.

Wu et al (2005), no estudo de 850 gânglios ressecados (média de 28,3 por doente), concluíram que a diminuição de expressão da caderina-E se relaciona com o tipo difuso de Lauren, com a profundidade da invasão tumoral (T) e com a ocorrência de **metástases ganglionares e micrometástases**.

A expressão de caderina-E pode ser estudada no material de biópsia, como factor de previsão de ocorrência de **micrometástases**. Nakajo et al (2001) estudaram 1761 gânglios ressecados em 67 doentes (média de 26,2 gânglios por doente, com um máximo de 60), os quais tinham sido considerados T1 ou T2, N0 na histologia convencional. Em 91% dos casos houve coincidência entre a avaliação da caderina-E no material de biópsia e na peça cirúrgica. Foram detectadas micrometástases em 20,9% dos doentes. Considerando a profundidade de invasão, foram detectadas em 18,2% dos tumores T1N0 e em 23,5% dos tumores T2N0. No material de biópsia, a expressão de caderina-E estava reduzida em 92,9% dos doentes com micrometástases e em 56,6% dos doentes sem micrometástases. Os autores concluíram que os doentes que apresentam redução da expressão da caderina-E na biópsia pré-operatória devem ser submetidos a **linfadenectomia alargada**.

Na Coreia, Joo et al (2002) estudaram 108 doentes e concluíram que a expressão reduzida de caderina-E se verifica com mais frequência nos tumores difusos e **não se relaciona com a metastização ganglionar**. Gabbert et al (1996), na Alemanha, chegaram à mesma conclusão.

No estudo realizado na China por Cai et al (2001), envolvendo 162 doentes com “early cancer”, foram ressecados em média 27,9 gânglios por doente, com um total de 4522 gânglios estudados. Foram detectadas **micrometástases** em 21% dos doentes em que não foram detectadas metástases pela histologia convencional. As micrometástases ganglionares foram encontradas mais frequentemente nos tumores com diminuição da expressão de caderina-E.

Tanaka et al (2003), em 141 doentes com “early cancer” e 68 com tumores avançados, fizeram a avaliação combinada de caderina-E e MUC1. Verificaram que os “early cancer” com expressão normal de caderina-E e sem expressão de MUC1 não tiveram recidivas. Por outro lado, não encontraram tumores avançados, bem diferenciados, que tivessem expressão normal de caderina-E e fossem MUC1 negativos. Concluíram assim que a determinação de caderina-E e MUC1 no material de biópsia pode ajudar a seleccionar os “early cancer” com indicação para cirurgia minimamente invasiva.

Os fragmentos solúveis de caderina-E, resultantes da degradação de moléculas de caderina-E celular, também podem ser detectados no soro. Embora possam ser detectados em indivíduos normais, estão particularmente elevados nos doentes com tumores ou com situações de elevado “turnover” celular, sendo detectável em 67% dos casos com carcinoma gástrico.

Velikova et al, no Reino Unido, no estudo de 45 doentes, não encontraram concentrações elevadas de caderina-E no soro.

Em Hong-Kong, Chan et al (2001), no estudo de 116 doentes chineses demonstraram que níveis séricos elevados de caderina-E se relacionam com os níveis de CEA e com a profundidade de invasão (T4), mas não se relacionam com a **metastização ganglionar**. Igualmente Chan et al (2003; 2005),

demonstraram que a elevação dos níveis séricos da caderina-E sérica solúvel é um indicador de mau prognóstico e um bom marcador de previsão de recidiva tumoral, antecedendo em média 13 meses a recidiva clínica.

Na Alemanha, Juhasz et al (2003), no estudo de 166 doentes verificaram que os níveis séricos de caderina-E se encontravam mais elevados nos tumores de tipo intestinal em estadio avançado.

No Japão, Gofuku et al (1998), no estudo de 81 doentes, encontraram níveis séricos de fragmentos de caderina-E (S-ECD) elevados em 67% dos casos. No entanto, não foi encontrada qualquer relação entre os níveis de S-ECD e factores clínico-patológicos. Por outro lado, a elevação de S-ECD foi mais fiável como marcador tumoral do que a elevação do CEA (detectado apenas em 4,4% dos casos) e do CA 19-9 (detectado em 13,3%).

O cancro gástrico familiar hereditário constitui uma entidade particular, para cuja compreensão o estudo da caderina-E assume grande importância.

Considera-se que 90% dos carcinomas gástricos são esporádicos e 10% têm agregação familiar. Cerca de 1% dos tumores são hereditários. Cerca de 30% a 40% dos carcinomas difusos hereditários são causados pela mutação germinativa do gene *CDHI*. Ainda não está identificada a causa genética para os restantes carcinomas difusos hereditários. Os estudos recentes de Oliveira et al (2009) mostraram que alguns dos casos de carcinoma difuso hereditário que não estão relacionados com mutações do gene *CDHI*, se devem a deleções no mesmo gene.

De acordo com Shinmura et al (1999), por analogia com os critérios de Amsterdão para o cancro colorectal hereditário não associado a polipose, considera-se que o cancro gástrico é familiar quando: afecta pelo menos três familiares, dos quais pelo menos um é familiar em primeiro grau dos outros; pelo menos duas gerações sucessivas são atingidas; pelo menos um dos doentes é diagnosticado antes dos cinquenta anos.

Segundo Bresciani et al (2003), algumas famílias podem não cumprir os critérios e mesmo assim estarem afectadas. Consideram que os mecanismos envolvendo a mutação da caderina-E correspondem a uma minoria dos casos. Exemplificam com a descrição de uma família em que todos os três irmãos morreram de cancro gástrico, mas numa idade avançada e com tipos histológicos diferentes, para concluir que é necessário complementar com outros critérios para o cancro gástrico familiar.

No Japão, Shinmura et al (1999) estudaram 3632 doentes com cancro do estômago. Destes, 124 dos 3632 casos (3,4%) tinham pelo menos três familiares com carcinoma gástrico. O cancro gástrico foi diagnosticado antes dos cinquenta anos em pelo menos um membro em 1037 famílias (28,6%). Mais que uma geração estava afectada em 39 famílias. Trinta e uma das famílias (0,9%) cumpriam os três critérios de Amsterdão. Nestas, o tumor era de tipo intestinal em 59% dos casos e de tipo difuso em 41%. Não foi detectada nenhuma mutação de p53 e foi detectada apenas uma mutação de caderina-E.

Guilford et al (1998), descreveram na Nova Zelândia, a agregação familiar do cancro gástrico em parentes da etnia Maori. Tratava-se de tumores com inicio na idade jovem, pouco diferenciados, de tipo difuso, agressivos, com diminuição da expressão da caderina-E. Estes autores demonstraram que a mutação do gene da caderina-E (*CDHI*) é a alteração genética responsável pela síndrome que passou a designar-se como carcinoma gástrico hereditário de tipo difuso (Guilford et al, 1998). Pouco depois, novos casos de famílias com esta síndrome foram identificadas em várias regiões geográficas (Gayther et al, 1998; Shinmura et al, 1999; Yoon et al, 1999; Chin et al, 2001). Em 1999 foi constituído o International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) que definiu os critérios para identificação de carcinoma gástrico familiar e hereditário (Caldas et al, 1999).

Considera-se que existe cancro gástrico difuso familiar quando: a) estão documentados dois ou mais casos de cancro gástrico difuso em familiares de primeiro ou segundo grau, em que pelo menos um tenha sido diagnosticado antes dos cinquenta anos; ou b) estão documentados três ou mais casos de cancro gástrico difuso em familiares de primeiro ou segundo grau, independentemente da idade de diagnóstico.

Entretanto, foram descritas mais que 80 famílias com cancro gástrico difuso familiar. Calcula-se que até aos 80 anos de idade, 83% das mulheres e 67% dos homens portadores da mutação inactivante de *CDHI* desenvolverão cancro gástrico. O diagnóstico pode ser feito ainda na adolescência. Trata-se de carcinomas difusos, com células em anel-de-sinete, que infiltram a parede gástrica, condicionando espessamento da mesma, sem formar grandes massas tumorais. Na fase inicial podem não ser detectados pela endoscopia. Foi decrito um caso com identificação por PET-FDG (van Kouwen et al, 2004).

Em Portugal, o cancro gástrico familiar tem sido intensamente estudado no IPATIMUP que contribuiu para a identificação da primeira família portuguesa com carcinoma gástrico hereditário de tipo difuso. No estudo multi-institucional de 42 famílias com várias origens, com múltiplos casos de cancro gástrico e com pelo menos um caso de carcinoma difuso diagnosticado antes dos cinquenta anos, a mutação inactivante de *CDHI* foi encontrada em 48% das famílias (Brooks-Wilson et al, 2002).

No estudo do IPATIMUP referente a 39 doentes com agregação familiar de cancro gástrico, a mutação de *CDHI* foi encontrada em 36,4% das famílias com os critérios de cancro gástrico hereditário difuso, mas não foi encontrada em nenhuma sem os critérios definidos (Oliveira et al, 2002).

Por outro lado, Suriano et al (2003) demonstraram que uma proporção de casos de carcinoma gástrico difuso em doentes jovens, aparentemente esporádicos, estão associados a alterações do gene *CDHI*; nestas circunstâncias, não foram detectados tumores de tipo intestinal. Os referidos tumores apresentam perda da adesão celular, células com elevado potencial invasivo, aumento da motilidade celular e perda da estrutura epitelial.

O carcinoma gástrico hereditário de tipo difuso pode associar-se a carcinoma lobular da mama (Caldas et al, 1999).

A penetrância clínica de carcinoma na síndrome de carcinoma hereditário de tipo difuso é de 70%. O tumor é diagnosticado em média aos 38 anos, mas pode ser diagnosticado aos 15 anos e, com maior frequência, entre os 20 e os 30 anos.

Atendendo à elevada incidência de desenvolvimento de carcinoma gástrico difuso e ao mau prognóstico deste tumor, é proposta a gastrectomia total profiláctica aos portadores da mutação inactivante do gene *CDHI*.

Atendendo a que se trata de uma intervenção profiláctica, em indivíduos saudáveis, jovens e com bom estado geral, é de prever que a taxa de complicações seja inferior à da gastrectomia curativa praticada em doentes que já desenvolveram cancro.

Sendo assim, em vez dos 3 a 6% de mortalidade e 15% de complicações metabólicas da cirurgia curativa, é de esperar 1 a 2% de mortalidade e 10 a 20% de morbidade imediata (Caldas et al, 1999). Não se conhece ainda qual vai ser a taxa de sobrevivência após gastrectomia profiláctica no cancro gástrico hereditário de tipo difuso.

Também Chun et al (2001), nos EUA, defendem a gastrectomia total profiláctica, nos portadores da mutação.

A mesma posição é assumida por Huntsman et al (2001), em doentes com idades entre 22 e 40 anos, estudados e operados no Canadá.



Lewis et al (2001), nos EUA, também defendem a gastrectomia profiláctica.

O estudo de Carneiro et al (2004), incidindo em nove peças de gastrectomia total profiláctica, sem lesões endoscópicas ou macroscópicas, revelou múltiplos focos de carcinoma intra-mucoso, constituídos por células em anel-de-sinete (tipo difuso). Todas as peças continham tumor, com um máximo de 161 por peça (Carnino et al, 2004).

Na Nova Zelândia, Charlton et al (2004) estudaram seis peças de gastrectomia profiláctica, provenientes de três famílias Maori diferentes. Todas as peças, com mucosa aparentemente normal, continham focos intramucosos de carcinoma difuso com células em anel-de-sinete, cobertos com mucosa normal, variando o número de focos por doente entre um mínimo de 4 e um máximo de 318, correspondendo este máximo a um doente com 15 anos de idade. Ao contrário do reportado por Carneiro et al (2004), em doentes ocidentais, nos doentes Maori os focos tumorais concentravam-se predominantemente na zona de transição entre o corpo e o antro. Quatro doentes tinham sido referidos por cromo-endoscopia suspeita.

Nas peças de gastrectomias profilácticas foram identificadas lesões precursoras (carcinoma “in situ” e progressão “pagetoide” de células em anel-de-sinete), tal como foi descrito por Carnino et al (2004). A identificação destas lesões deve ser utilizada para a detecção de situações de carcinoma gástrico hereditário de tipo difuso, como aconteceu no primeiro caso de família portuguesa identificada (Oliveira et al, 2005).

Nas gastrectomias profilácticas não foram identificadas metástases ganglionares (Carnino et al, 2004; Charlton et al, 2004). Barber et al (2008) referem uma média de 20,5 focos tumorais por peça de gastrectomia, verificando-se diminuição ou ausência de caderina-E em todos os focos. A maioria dos focos localizava-se no fundo e corpo.

Kim et al (2008) estudaram 4990 gânglios provenientes de 184 doentes N0 (média de 27,1 gânglios por doente). Detectaram micrometástases em 16,8% dos doentes. Os factores de risco independentes foram a profundidade de invasão e a perda de expressão da caderina-E.

No que respeita ao carcinoma gástrico familiar de tipo intestinal, os critérios de diagnóstico devem ser diferentes para os países de elevada incidência, como o Japão ou Portugal e para os países de baixa incidência, como os EUA ou a Grã-Bretanha.

Nos países de elevada incidência considera-se que existe cancro gástrico intestinal familiar quando cumulativamente se verifiquem as seguintes condições: pelo menos três familiares com carcinoma gástrico de tipo intestinal e um deles é familiar em primeiro grau dos restantes; pelo menos duas gerações sucessivas afectadas; em pelo menos um dos familiares o tumor foi diagnosticado antes dos cinquenta anos.

Nos países de baixa incidência considera-se que existe cancro gástrico intestinal familiar quando: a) estão documentados pelo menos dois familiares em primeiro ou segundo grau com carcinoma gástrico tipo intestinal, em que pelo menos um tenha sido diagnosticado antes dos cinquenta anos; ou b) estão documentados três ou mais casos de carcinoma gástrico intestinal em familiares em primeiro ou segundo grau, com o diagnóstico em qualquer idade. As famílias com cancro gástrico de tipo intestinal familiar não devem ser submetidas ao despiste da mutação do gene *CDHI*, visto que não está envolvida na cadeia fisiopatológica destes tumores.

O cancro gástrico familiar pode ocorrer no contexto de outras síndromas de cancro hereditário, como a, polipose adenomatosa cólica familiar, a síndrome de Lynch, a síndrome de Li-Fraumeni ou a síndrome de Peutz-Jeghers.

#### b.4)- c-erb-B2

A glicoproteína c-erb-B2, com actividade tirosino-cinásica, pertence à família dos receptores do factor de crescimento epidérmico (EGFR). Actua como reguladora da proliferação e da migração celular na embriogénese e na oncogénese e é um marcador da agressividade tumoral (Pelengaris e Khan, 2006). É codificada pelo oncogene *ERBB2*. A expressão aumentada na membrana celular, detectada por imunocitoquímica, associa-se à amplificação do gene, detectada por métodos moleculares.

A expressão aumentada é observada em cerca de 17% a 27% dos casos, atingindo maiores percentagens nos tumores proximais (Jain et al, 1991; Jaehne et al, 1992; Lee et al, 1996; Polkowski et al, 1999; Lee et al, 2003; Tanner et al, 2005). Segundo Livingstone et al (1995) é mais frequente no Ocidente do que no Oriente.

Os polipos gástricos habitualmente não são positivos para c-erb-B2 (Kolodziejczyk, 1994).

Para Tsujimoto et al (1997) existe relação com a idade avançada, com os tipos I e II de Borrmann e com os tumores bem diferenciados.

Allgayer et al (2000) consideram que está relacionado com a capacidade de invasão das células tumorais e com a metastização. Não foi encontrada associação com o índice proliferativo (Ki-67) (Chen et al, 1993), nem com a infecção por *Helicobacter pylori* (Shun et al, 1997; Wu et al, 1998).

Lin et al (1995) detectaram associação entre a expressão aumentada de c-erb-B2 e a ocorrência de instabilidade de microssatélites. Os mesmos autores consideram que a positividade para c-erb-B2 é um indicador da progressão dos tumores.

Sato et al (1997) mostraram que não há relação com a dimensão do tumor, com a profundidade da invasão nem com o estadio TNM.

A expressão de c-erb-B2 é pouco frequente no “early cancer” e, de acordo com Yonemura et al (1991) e Ougolkov et al (2000), nestes tumores não se correlaciona com a metastização, mas, segundo Aoyagi et al (2001), relaciona-se com o grau de invasão da parede gástrica, uma vez que a sua expressão é mais marcada nos carcinomas sub-mucosos do que nos intra-mucosos.

A sobre-expressão está associada com o estadio avançado em tumores pouco diferenciados, sendo indicadora de mau prognóstico (Wang et al, 2002).

Relaciona-se também com os tumores avançados de tipo intestinal (Wu et al, 1997,1998 a, 1998 b; Oshima et al, 2001).

O valor de c-erbB-2 como indicador de mau prognóstico é reforçado por numerosos estudos (David et al, 1992; Jaehne et al, 1992; Roh et al, 1992; Tsugawa et al, 1993; Lee et al, 1994; Amadori et al, 1997; Nakajima et al, 1999; Wang et al, 2002; Garcia et al, 2003, Barros-Silva et al, 2009), tanto em países orientais como ocidentais. No entanto, os estudos de Motojima et al (1994) no Japão apontam no sentido de a expressão de c-erb-B2 só ser indicadora de mau prognóstico nos tumores bem diferenciados.

A sua presença no material de biópsia pode ser um indicador de risco de metastização (Ougolkov et al, 2003).

De acordo com vários estudos, nomeadamente de Lee et al (1996), de Shun et al (1997), de Orita et al (1997) e de Tsugawa et al (1998), a expressão positiva de c-erb-B2 relaciona-se com a **metastização ganglionar**.

Yonemura et al (1991), em estudos de grandes séries japonesas, verificaram que a expressão de c-erb-B2, para além de estar associada à invasão da serosa e às metástases peritoneais, é um indicador de risco de **invasão ganglionar**. Igualmente Mizutani et al (1993), consideram que é um indicador de risco de **invasão ganglionar** nos tumores bem diferenciados.

Neste contexto, assume particular interesse o facto de ter sido constatado que a expressão de c-erb-B2 nos gânglios metastáticos é superior à do tumor primário (Mizutani et al, 1993; Ohguri et al, 1993).

Ougolkov et al (2003) demonstraram que os níveis elevados de expressão de c-erb-B2 se associam à metastização hepática.

No Ocidente, os doentes com tumores da transição gastro-esofágica com expressão de c-erb-B2 tiveram pior sobrevivência que os c-erb-B2 negativos (Flejou et al, 1994).

Para Brien et al (1998) e para Sanz-Ortega et al (2000) é um factor independente relacionado com a sobrevivência dos doentes.

De acordo com Sousa et al (2002) a sobre-expressão de c-erb-B2, detectada em 15,3% dos casos, relaciona-se com a invasão venosa e com a sobrevivência. Relaciona-se ainda com a localização, sendo inferior no antro e superior no cárdia e fundo/corpo.

Pelo contrário, outros estudos, como o de Kim et al (1994) em 152 doentes coreanos, não revelaram significado prognóstico para a expressão de c-erb-B2, o que também foi evidenciado em estudos japoneses e no Ocidente, por Tateishi et al (1992), por Ohguri et al (1993) e por Gurel et al (1999).

Jain et al (1991), no Reino Unido, mostraram que, paradoxalmente, os carcinomas de tipo intestinal com expressão de c-erb-B2 se associaram a melhor prognóstico.

Os níveis séricos de c-erb-B2 correlacionam-se com a sobre-expressão no tecido tumoral (Kono et al, 2000). A determinação sérica é positiva em 22% dos carcinomas gástricos, embora não seja um marcador específico (Molina et al, 1997).

A determinação sérica e urinária de c-erb-B2 no pré-operatório pode ser utilizada como factor de prognóstico (Tsigris et al, 2002).

No estudo recente de Barros-Silva et al (2009) foi estudada a sobre-expressão de *ERBB2* por imunocitoquímica e a amplificação pela técnica de FISH. A amplificação predomina nos tumores de tipo intestinal com crescimento expansivo. Os autores sugerem que a amplificação de *ERBB2* aumenta a migração celular nos tumores de tipo expansivo, mas não aumenta mais o poder de invasão dos tumores de tipo infiltrativo. A amplificação de *ERBB2* relaciona-se com pior sobrevivência dos doentes, mas não se relaciona com outros parâmetros clinicopatológicos.

A amplificação do gene *ERBB2* poderá ser indicador de sensibilidade à terapêutica com anticorpos monoclonais (Takehana et al, 2002; Mosolits et al, 2005).

#### b.5)- Instabilidade de Microssatélites (IMS)

As sequências curtas e repetitivas de DNA distribuídas ao longo do genoma, sem função bem conhecida, designadas por microssatélites, podem sofrer expansões e contracções do número de sequências, manifestações da instabilidade de microssatélites (Ping et al, 2005). A IMS resulta da inactivação dos genes de reparação do DNA.

A instabilidade de microssatélites (IMS) tem sido estudada em vários tipos de tumores, nomeadamente nos carcinomas colorectais.

Segundo Hiyama et al (2004), a IMS pode associar-se à instabilidade cromossómica.

Segundo Chang et al (2002), a IMS está envolvida na sequência adenoma-carcinoma, o que foi confirmado por Semba et al (1996) e também por Kim et al (2000).

Nogueira et al (2000) verificaram a ocorrência de IMS em 16,7% dos polipos hiperplásicos, em 20%

dos polipos adenomatosos e em 50% dos polipos com transformação carcinomatosa. Estes dados sugerem também que a IMS está envolvida na fase inicial da carcinogénese. No mesmo estudo, a expressão de p53 foi positiva em 50% dos adenomas, mas não se verificou associação entre a ocorrência de IMS e a expressão de p53. Nesta mesma série, verificou-se expressão de c-erb-B2 apenas num caso de polipo malignizado.

Os estudos chineses de Xiang-Long Ling et al (2004) demonstraram que se manifesta em 38,2% a 58,3% dos tumores, em 26,8% dos casos de displasia, em 17,6% a 20% dos casos de metaplasia intestinal e em 12,5% dos casos de gastrite crónica, o que sugere que pode estar envolvida na fase precoce da oncogénese. O mesmo fenómeno também foi verificado na Coreia por Jee et al (1997). Também no Ocidente, Leung et al (2000) verificaram elevada incidência na metaplasia intestinal, reforçando a hipótese da sua influência na cascata da oncogénese. Pedrazzani et al (2009) demonstraram que a IMS é mais frequente nos tumores dos doentes com história familiar.

Os carcinomas gástricos que apresentam IMS têm melhor prognóstico e associam-se a melhores sobrevivências dos doentes. São tumores grandes, diploides, que se manifestam em doentes com idade mais avançada (Seruca et al, 1995; Oliveira et al, 1998). No estudo de 328 doentes, Seo et al (2009) verificaram que se trata de tumores grandes, com localização predominantemente distal, de tipo intestinal e que ocorrem em doentes mais idosos. Verifica-se aumento da resposta imunológica, com aumento da resposta linfocítica intra-tumoral e peri-tumoral.

Lin et al (1995), no estudo de 42 doentes de Taiwan encontraram elevada associação entre a sobre-expressão de c-erb-B2 e IMS (64,3%), enquanto não se verificou associação da IMS com a p53, nem diferenças em relação ao tipo histológico.

Lim et al (2003), no estudo de 135 doentes com idade inferior a 30 anos, demonstraram que a IMS é rara nos doentes jovens, ao contrário das alterações da caderina-E, que são frequentes neste grupo etário e associadas a mau prognóstico.

Kim et al (2003) demonstraram que a expressão de caderina-E está habitualmente diminuída nos tumores com IMS.

Ao contrário do que se passa com a infecção por EBV, Li et al (2005) verificaram que a IMS é mais frequente nos doentes infectados pelo Hp e, segundo Park et al (2005), a gastrite induzida por Hp leva à deficiente reparação do DNA, fenómeno que é revertido após a erradicação da infecção.

O estudo de Hayden et al (1997), da Universidade de Leeds, comparando a população portuguesa com a inglesa relativamente à ocorrência de IMS, também põe em evidência a importância da gastrite crónica atrofica e da infecção por Hp no processo da oncogénese, em particular nos doentes jovens em zonas de elevada incidência, como o Norte de Portugal. Os mesmos autores, no entanto, em estudo anterior demonstraram que para os doentes jovens ingleses a IMS não tinha relevância (Hayden et al, 1997).

Em Munique, Keller et al (1996), verificaram uma associação entre a IMS e a história familiar de carcinoma gástrico.

O estudo de Ottini et al (1997), referente a 108 doentes numa região de elevada incidência na Itália, demonstrou que os tumores com IMS tendem a estar relacionados com história familiar, são de tipo intestinal, localizam-se no antro e apresentam invasão vascular não se tendo verificado relação com a sobrevivência dos doentes.

Kusano et al (2001) consideram que a IMS, não está envolvida no desenvolvimento do cancro gástrico familiar dos japoneses.

A maior frequência de IMS nos tumores de tipo intestinal também foi demonstrada por Choe et al (2005).

Gleeson et al (1996), na Irlanda, verificaram que a maior parte dos tumores gástricos proximais não têm IMS. Pelo contrário, Lin et al (1995), no estudo de 59 doentes de Taiwan, encontraram maior frequência de IMS nos tumores do cárdia (62,5%).

O estudo desenvolvido nos EUA por Theur et al (2002), comparando a frequência de IMS em doentes japoneses e em doentes americanos de origem europeia, evidenciou maior frequência de IMS nos doentes japoneses. Esta diferença explicaria os melhores resultados verificados no Japão pelas diferenças biológicas, o que contraria os conceitos expostos atrás. Igualmente nos EUA, os estudos de Sepulveda et al (1999), comparando a frequência de IMS em doentes coreanos, colombianos e americanos, permitiu verificar que os tumores dos doentes orientais têm mais frequentemente IMS, o que pode contribuir para o melhor prognóstico nestes doentes.

Segundo Grogg et al (2003) nos EUA, o melhor prognóstico é explicável pelo elevado infiltrado linfocitário intratumoral por linfocitos, à semelhança do que ocorre nos tumores relacionados com o vírus Epstein-Barr. No entanto, na série de 549 doentes estudados por Chang et al (2003), nenhum tumor com IMS se revelou EBV positivo, verificando-se que as duas condições se excluem mutuamente. Esta associação negativa foi também constatada no Ocidente por van Rees et al (2002) na Holanda, tal como foi verificado o melhor prognóstico em Espanha por Artunedo et al (2000).

O grupo de investigadores do IPATIMUP tem estudado exaustivamente a IMS no carcinoma gástrico (Seruca et al, 1995; Oliveira et al, 1998; Pinto et al, 2000), a qual foi detectada em 32,4% dos casos e associada a melhor sobrevivência dos doentes.

Nos tumores do antro a frequência de IMS é de 81,8%, enquanto nenhum tumor do cárdia revelou IMS. Constatou-se domínio de doentes com idade avançada, tumores indiferenciados com abundante infiltração linfóide e melhor sobrevivência.

No estudo realizado por Carvalho et al (2004), não se observou IMS em doentes jovens.

No que se refere ao “early gastric cancer”, Takahasi et al (2002) mostraram que a IMS é mais frequente nos tumores múltiplos do que nos solitários.

Hayden et al (1997), no Reino Unido, verificaram maior frequência de tumores com IMS nos tumores confinados à mucosa ou sub-mucosa, associados a melhor sobrevivência dos doentes aos cinco anos. Estas mesmas características verificam-se nos carcinomas gástricos síncronos, que representam 4% a 10% do total dos cancros gástricos (Lee et al, 2001).

Shimura et al (1995) verificaram que mesmo nos tumores múltiplos, em estadio avançado, também se encontrou elevada frequência de IMS (65%), enquanto nos tumores únicos a percentagem foi inferior (24%). Igualmente, Nakashima et al (1995) obtiveram resultados semelhantes, com 78,5% de casos com IMS nos carcinomas gástricos múltiplos.

Yamashita et al (2000) constataram também elevada frequência de IMS nos tumores avançados do estômago, enquanto nos doentes com tumores múltiplos em órgãos diferentes se verificou baixa frequência de IMS.

Yokozaky et al (1999) sugerem que a pesquisa de IMS poderá ser utilizada no despiste do risco de desenvolvimento de carcinomas múltiplos.

Os estudos de Grundei et al (2000), em Munique, indicam que o estudo da IMS pode ajudar a seleccionar os doentes que respondem à quimioterapia neo-adjuvante, utilizando o material de biópsia. Igualmente em Munique, os estudos de Keller et al (1998), mostraram que nos doentes com história familiar de cancro gástrico, existe uma associação entre a baixa incidência de IMS e os estadios avançados do tumor.

Lee et al (2002), no estudo de 327 doentes com carcinoma gástrico, verificaram que os tumores com IMS tendem a manifestar-se em doentes mais idosos, são mais frequentes no antro e são do tipo intestinal e têm uma baixa incidência de metastização ganglionar, independentemente do grau de invasão da parede. Têm melhor prognóstico que os tumores sem IMS, o que foi confirmado por Choi et al (2000).

Wu et al (1998) observaram que os tumores com IMS têm menor incidência de metastização ganglionar, localizam-se preferencialmente no antro, são de tipo intestinal e associam-se a infecção por Hp.

#### b.6)- MUC1

As mucinas são glicoproteínas de alto peso molecular, que constituem o principal componente do gel que cobre a superfície das mucosas. A primeira função que lhes foi reconhecida foi a de lubrificação e protecção da superfície epitelial. Mais recentemente foram implicadas noutras funções, como a renovação e diferenciação do epitélio e a integridade do mesmo. A alteração da expressão de várias mucinas associa-se à transformação maligna e à progressão neoplásica.

As mucinas podem ser secretadas ou ficar ancoradas na membrana celular.

A MUC1 é produzida pela mucosa gástrica normal e desempenha um papel importante na adesão celular e na resposta imunológica.

De acordo com Karanikas et al (1997), pode ser utilizada em imunoterapia, recorrendo a vacinas anti-MUC1.

As opiniões são contraditórias quanto ao seu valor prognóstico.

O estudo de 174 doentes realizado por Silva et al (2001) mostra que os polimorfismos do gene que codifica a mucina MUC1 conferem susceptibilidade para o desenvolvimento de condições pré-neoplásicas: gastrite crónica atrofica e metaplasia intestinal.

A expressão de MUC1 é mais marcada nos tumores de tipo intestinal, bem diferenciados, com menos de 5cm, em doentes mais idosos e nos estadios I e II. É menos frequente nos tumores com metástases (Wang et al, 2003; Zhang et al, 2004).

Pelo contrário, o estudo de 136 doentes por Utsunomiya et al (1998) mostrou que os tumores com expressão de MUC1 têm pior prognóstico. Foram excluídos do estudo os doentes com tumores intra-mucosos, apenas sendo considerados os doentes com invasão da sub-mucosa ou camadas mais profundas. A expressão de MUC1 foi mais frequente nos doentes com **metastização ganglionar** do que nos doentes com gânglios negativos. A expressão de MUC1 associou-se a pior prognóstico dos doentes.

Também na Alemanha, os estudos de Baldus et al (1998), relativos a 128 doentes seguidos por um mínimo de 5 anos, mostraram que a imunoreactividade para MUC1 se relaciona com estadios mais avançados, com pior prognóstico e com a progressão dos tumores de tipo difuso. Igualmente, os estudos de Tanaka et al (2003), incidindo em 209 doentes mostraram que a conjugação de expressão negativa de MUC1 com expressão normal de Caderina-E nos “early gastric cancer” é um indicador de bom prognóstico. Nesse sentido, a sua avaliação pré-operatória no material de biópsia poderá permitir a selecção dos doentes para cirurgia minimamente invasiva.

No entanto, a avaliação feita por Reis et al (1998) sugere que a expressão de MUC1 não deve ser utilizada como marcador de prognóstico no carcinoma gástrico.

Os estudos de Sousa et al (2002) indicam que a expressão de MUC1 não se relaciona com o comportamento clínico-patológico dos tumores, incluindo a metastização ganglionar.

## b.7)- Sialil Lewis X

Os antígenos de Lewis foram inicialmente descritos nos eritrócitos, mas são encontrados nas secreções de vários tecidos e, em particular, nas células epiteliais da mucosa gástrica. A sua capacidade para se ligar aos eritrócitos permite a sua detecção no sangue circulante.

A sua secreção pode estar alterada em situações fisiológicas, como a gravidez, ou patológicas, como as neoplasias.

O presente estudo apenas se refere ao Sialil Lewis X, o qual tem forte expressão na mucosa gástrica com metaplasia intestinal e no carcinoma gástrico, podendo funcionar como marcador da progressão das lesões pré-neoplásicas. Tem a capacidade para se ligar ao endotélio dos vasos linfáticos e sanguíneos, facilitando o processo de metastização. O estudo de 57 doentes realizado por Kim et al (2002) mostrou imunoreactividade na metaplasia intestinal em 82% dos casos e no carcinoma gástrico em 50%. A positividade no tecido tumoral mostrou ser um indicador de mau prognóstico (Torrado, 2000).

Segundo Chan et al (2005) o Hp tem adesinas que se ligam ao Sialil Lewis X na mucosa gástrica, levando à formação de vasos “HEV-like” e inflamação crónica, com recrutamento de linfócitos e subsequentemente metaplasia intestinal. A expressão de Sialil Lewis X sofre variações no decurso da colonização por Hp.

O antígeno Sialil Lewis X funciona como “ligando” no sistema de adesão celular, pelo que pode desempenhar uma função no processo de metastização através da sua ligação a ELAM-1 no endotélio vascular. Nakagoe et al (2002) estudaram 91 doentes com “early gastric cancer”. Verificaram que o antígeno tem expressão elevada (>25%) mais frequentemente nos tumores Pen-A (crescimento penetrante) do que nos tumores não-Pen-A (58,3% dos casos *versus* 16,5%), apresentando os primeiros tendência para a invasão venosa e **metastização ganglionar**.

Nos carcinomas gástricos avançados, Futamura et al (2000) encontraram expressão de Sialil Lewis X em 55% dos 245 doentes estudados, sendo mais frequente nos tumores diferenciados. Nos tumores bem diferenciados, de acordo com estes autores a incidência de **metastização ganglionar** foi mais frequente nos tumores com expressão de Sialil Lewis X, enquanto que nos tumores indiferenciados não se verificou esta relação.

Ura et al (1997), com base no estudo de 110 doentes demonstraram que a **metastização ganglionar** é mais frequente nos tumores com expressão aumentada de Sialil Lewis X. Neste estudo, 44% dos tumores com **metastização ganglionar** apresentaram níveis elevados do antígeno. Nos doentes submetidos a cirurgia R0, a sobrevivência aos 5 anos foi de 87% para os doentes com baixa expressão, do antígeno, mas baixou para 60% nos doentes com expressão elevada.

Tatsumi et al (1998) verificaram que a expressão de Sialil Lewis X se relaciona com a metastização hepática, síncrona ou metácrona.

Sumikura et al (2003) referem a expressão de Sialil Lewis X em 46% de 106 doentes, com valor preditivo das recidivas.

Os estudos realizados na população portuguesa por Amado et al (1998) referentes a 97 doentes, mostraram que há correlação entre a expressão de Sialil Lewis X (>25%), a invasão venosa e a curta sobrevivência dos doentes. Não foi demonstrada relação com outros parâmetros.

Ikeda et al (1996) consideram que **não é possível prever a metastização** a partir do estudo da expressão de Sialil Lewis X.

Quanto ao estudo pré-operatório do marcador no plasma, Nakagoe et al (2002a) verificaram em 180 doentes que os níveis plasmáticos elevados se associam com a metastização hepática e com a

disseminação peritoneal, sendo igualmente indicadores de mau prognóstico (Nakagoe et al, 2002b). Imada et al (1999) verificaram que os níveis plasmáticos se relacionam com o estadio, profundidade de invasão e metastização hepática.

#### b.8)- Sialil Tn

O Sialil-Tn é um antigénio das mucinas, raramente observado nos tecidos normais mas que tem expressão elevada no carcinoma gástrico, no qual se associa à agressividade do tumor e a um mau prognóstico. Pode ser observado na metaplasia intestinal e nos polipos adenomatosos. Juntamente com a mucina MUC1 tem sido estudado com vista à imunoterapia do cancro (Marcos et al, 2004; Mosolitos et al, 2005).

Terashima et al (1998), ao estudar o Sialil Tn em 211 doentes, encontraram imunoreactividade para o marcador em 17% dos casos. Verificaram que o Sialil Tn não se relaciona com a **metastização ganglionar**, mas é um indicador de sobrevivência reduzida.

Também Victorzon et al (1996a), ao analisarem a sobrevivência de 242 doentes, concluíram que a expressão de Sialil Tn (detectada em 62% dos casos), é um indicador de mau prognóstico, que se correlaciona bem com a sobrevivência, mas que não se associa ao estadio ou à **metastização ganglionar**. A fiabilidade para a previsão de sobrevivência é maior no Estadio I (Victorzon et al, 1996b).

Ikeda et al (1996) estudaram 35 doentes e concluíram que não é possível prever a **metastização ganglionar** a partir da expressão de Sialil Tn. Pelo contrário, a partir do estudo de 180 doentes com tumores tipo Borrmann IV, Kakeji et al (1995) concluíram que neste tipo de tumores o Sialil Tn se associa à **metastização ganglionar**, tendo-se verificado imunoreactividade em 32% dos casos.

O estudo de 118 doentes por Takano et al (2000) demonstrou que os “early” carcinomas com invasão da sub-mucosa e **metastização ganglionar** têm elevada reactividade para o Sialil Tn.

Nakata et al (1998) verificaram em 30 doentes submetidos a quimioterapia neo-adjuvante, que a redução de 50% dos níveis séricos de Sialil Tn, CEA e CA19.9 é um indicador de resposta à quimioterapia e de melhor sobrevivência.

O estudo de 180 doentes por Nakagoe et al (2001; 2002a) revelou que os níveis séricos aumentados de Sialil Tn se relacionaram com a metastização hepática e que podem igualmente constituir um indicador de mau prognóstico. Imada et al (1999), num estudo efectuado em 113 doentes observaram que os níveis séricos de Sialil Tn se relacionam com o estadio, a **metastização ganglionar** e a profundidade de invasão da parede.





## II - OBJECTIVOS

**Tendo sido estabelecido que a cirurgia radical aumenta a sobrevivência dos doentes com carcinoma gástrico, fica por resolver a questão da identificação pré-operatória dos doentes que necessitam de um determinado nível de linfadenectomia, o que implica um conhecimento profundo da oncobiologia da metastização ganglionar do cancro gástrico e a definição de critérios de risco de metastização.**

Estes dados reforçam a fundamentação para a implementação de um projecto de investigação na fisiopatologia e biopatologia do cancro gástrico no âmbito da avaliação da cirurgia radical.

Um melhor conhecimento da biopatologia do tumor poderá fundamentar melhores critérios de opção terapêutica, não só cirúrgica, mas também no que se refere a outras modalidades.

### II.1 - HIPÓTESE

**A conjugação dos dados fornecidos pelo estudo de parâmetros clínicos e anátomo-patológicos e pelo estudo de marcadores moleculares, pode dar indicações quanto à probabilidade de invasão ganglionar proximal e distal e, em consequência, orientar na selecção do tipo de terapêutica.**

Apesar de o sistema TNM definido pela UICC ser o sistema de estadiamento mais importante, o prognóstico varia entre doentes do mesmo estadio. Da revisão da literatura conclui-se que nenhum marcador, utilizado individualmente, permite prever de forma segura a **metastização ganglionar**. A mesma revisão da literatura permite afirmar o valor terapêutico da linfadenectomia radical alargada. É no entanto uma cirurgia agressiva, associada a uma morbilidade considerável. Torna-se assim importante identificar um conjunto de marcadores que possam ser relacionados com a fase de disseminação linfática e metastização ganglionar, utilizando parâmetros convencionais de índole clínica e anátomo-patológica, assim como parâmetros oncobiológicos, nomeadamente marcadores tumorais e marcadores moleculares.

## II.2 – OBJECTIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS

Os **objectivos gerais** deste estudo são os seguintes:

- Contribuir para a compreensão dos mecanismos biopatológicos que explicam a **metastização ganglionar** do cancro gástrico.
- Identificar factores que, em conjunto, permitam prever o risco de **metastização ganglionar** no carcinoma gástrico.
- Contribuir para melhorar os resultados do tratamento do cancro gástrico, em termos de duração de sobrevida e de qualidade de vida.

Para a prossecução do estudo, estabeleceram-se os seguintes **objectivos específicos**:

- Estudar prospectivamente uma série de doentes com carcinoma gástrico submetidos a um protocolo cirúrgico previamente definido.
- Caracterizar a série relativamente às características clínicas e anátomo-patológicas.
- Analisar a expressão imunocitoquímica de vários marcadores moleculares: Ki-67, p53, caderina-E e c-erb-B2.
- Pesquisar a Instabilidade de Microssatélites nos tumores primários e respectivas metástases.
- Analisar a relação entre as características clínicas e anátomo-patológicas com os marcadores moleculares.
- Analisar a relação entre os parâmetros avaliados e a agressividade loco-regional da doença e consequências sistémicas de tipo metabólico.
- Identificar um conjunto de parâmetros associados a risco de metastização ganglionar, em particular das cadeias distais, que possam fundamentar decisões terapêuticas, nomeadamente que possam ser usados para decidir da necessidade ou não de linfadenectomia alargada.
- **Em particular, identificar doentes que não necessitam de ser sujeitos à morbilidade da cirurgia radical com linfadenectomia alargada.**

## III - MATERIAL E MÉTODOS

### III.1 – MATERIAL

-50 doentes com adenocarcinoma gástrico, operados consecutivamente, com cirurgia radical, entre 2001 e 2008, no Serviço de Cirurgia 1 do H. S. José - CHLC, directamente pelo investigador ou sob a sua orientação, participação e responsabilidade clínica directa, de modo a constituir uma série homogénea.

50 DOENTES*	
Sexo masculino	30 (60%)
Sexo feminino	20 (40%)
Idade mínima	38
Idade máxima	88
Idade média	63
Terço proximal (fundo + cárdia)	12 (24%)
Terço médio (corpo + coto gástrico)	17 (34%)
Terço distal (antro)	21 (42%)
Tipo intestinal de Lauren	25 (50%)
Tipo difuso ou misto de Lauren	25 (50%)
* Dados pré-operatórios	

Quadro 1 – Caracterização pré-operatória

### III.2 - MÉTODOS

#### III.2.1 – PROTOCOLO EXPERIMENTAL

- a) - Registo de todos os doentes com cancro gástrico admitidos no Centro Hospitalar de Lisboa Central, os quais serviram como grupo-testemunho, para comparação.
- b) - Estudo dos doentes operados no Serviço de Cirurgia 1 do Hospital S. José - CHLC, pelo investigador ou sob a sua orientação e responsabilidade clínica directa, praticando preferencialmente a cirurgia D3 (ou D2 – D3 ou ainda D2 incompleta, nos casos de “early cancer”), avaliando os parâmetros incluídos no projecto de investigação.
- c) - Definição do protocolo cirúrgico:
  - c.1) - Adoptou-se uma abordagem que toma em consideração a técnica difundida pelos autores japoneses e pela escola alemã de Munique (Siewert e Sendler, 1999).

- c.2) - Foi tomado em consideração o estadió e a localização do tumor, bem como o tipo histológico, para decidir da extensão da gastrectomia.
- c.3) - Foi feita a colheita das cadeias ganglionares, que foram enviadas em separado para estudo histológico, de acordo com a metodologia japonesa.
- c.4) - Foi feita a colheita de líquido intraperitoneal para citologia.
- d) - As amostras (biópsias e peças cirúrgicas) foram enviadas para estudo ao Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de Lisboa. As amostras representativas dos tumores foram enviadas para o IPATIMUP para a realização de alguns estudos moleculares.
- e) - De acordo com os objectivos da investigação e com dados da literatura expostos na Introdução, seleccionámos para o estudo os seguintes parâmetros – localização, dimensão, classificação de Borrmann, gastrina sérica, alterações metabólicas, classificação de Ming, infecção por *Helicobacter pylori*, metaplasia intestinal, tipos histológicos, marcadores tumorais (CEA, CA 19.9 e CA 72.4), Ki-67, p53, caderina-E, c-erb-B2 e Instabilidade de Microssatélites.
- f) - No Serviço de Anatomia Patológica do CHLC foi feito o estudo citológico e histológico convencional e a pesquisa de Ki-67, p53 e c-erb-B2.
- g) - No IPATIMUP foi feita a avaliação da Instabilidade de Microssatélites e da caderina-E.
- h) - No Serviço de Patologia Clínica do H.S.José foi feito o estudo dos marcadores tumorais.
- i) - Avaliaram-se as alterações metabólicas, imunológicas e da composição corporal.
- j) - Elaborou-se o registo das variáveis que funcionam como factores de prognóstico. Procedeu-se ao registo em papel e em suporte informático.
- k) - Procedeu-se à análise dos resultados obtidos no tratamento do cancro gástrico, praticando a gastrectomia radical, predominantemente com linfadenectomia alargada D3 ou D2- D3.
- l) - Analisou-se a relação entre os dados obtidos no estudo com a agressividade da doença e com os resultados atingidos, de modo a estabelecer indicadores de prognóstico e de selecção dos doentes para as modalidades de cirurgia mais ou menos alargada. Não se incluiu o estudo de modalidades de terapêutica não cirúrgicas.

### III.2.2 – PROTOCOLO CIRÚRGICO (cirurgia radical)

O estudo incidiu em doentes submetidos a gastrectomia radical com linfadenectomia alargada, tal como é praticada em centros de referência do Japão, China, Coreia, Alemanha, Áustria e Itália. Como única forma de se ter acesso e poder estudar as cadeias ganglionares distais adoptou-se como padrão a cirurgia **D3**. No entanto, nalguns casos, atendendo a circunstâncias particulares dos doentes, foi praticada linfadenectomia D2 ou D3 incompleta ( D2 – D3 ), enquanto noutros casos, por necessidade, fez-se a dissecação parcial de cadeias latero-aórticas, acima dos pedículos renais (D3-D4).

#### Procedimentos:

- Colheita de 10cc de sangue, pré-transfusional, para estudos complementares.
- Laparoscopia exploratória nos tumores previsivelmente avançados.
- Laparotomia sub-costal bilateral
- Lavado peritoneal para citologia.
- Gastrectomia total ou sub-total, de acordo com as características do tumor.
- Colheita das cadeias ganglionares em separado e envio em recipientes individualizados (Fig. 7).

**a)- “Early gastric cancer”**

- Gastrectomia total para os tumores dos terços proximal e médio e gastrectomia sub-total para os tumores distais.
- Linfadenectomia D2 parcial, incluindo as cadeias peri-gástricas, da coronária estomáquica e da hepática comum.

**b)- Tumores invasivos**

**b.1) Tumores do terço proximal**

- Gastrectomia total
- Excisão do esófago abdominal
- Linfadenectomia predominantemente D3
- Omentectomia
- Esplenectomia quando há invasão directa do baço, em todos os tumores da face posterior extra-peritoneal, nos tumores com invasão da serosa, com mais que 4cm ou adjacentes aos vasos curtos

**b.2) Tumores do terço médio**

- Gastrectomia total
- Linfadenectomia predominantemente D3
- Omentectomia
- Esplenectomia nos tumores com invasão directa do baço, adjacentes aos vasos curtos ou com invasão da serosa, com mais que 4cm

**b.3) Tumores do terço distal**

**1. Tumores de tipo intestinal**

- Gastrectomia sub-total
- Excisão da primeira porção do duodeno
- Linfadenectomia predominantemente D3
- Omentectomia

**2. Tumores de tipo difuso ou mistos**

- Gastrectomia total
- Excisão da primeira porção do duodeno
- Linfadenectomia predominantemente D3
- Omentectomia

**NOTAS**

1. Em casos particulares, como em doentes com elevado risco cirúrgico, pode ser praticada gastrectomia sub-total nos tumores de tipo intestinal do corpo e de tipo difuso ou misto do antro. Para tal é necessário que se possa garantir margem cirúrgica de segurança (5cm a 7cm) e se trate de tumores bem diferenciados, de pequena dimensão e sem invasão da serosa.
2. Nos adenocarcinomas da junção esofago-gástrica a abordagem é feita por toraco-freno-laparotomia esquerda, com esofago-jejunostomia intra-torácica.
3. Os tumores do antro invadem com frequência a terceira estação ganglionar, o que reforça a necessidade da linfadenectomia D3.
4. Nos tumores da face posterior do terço proximal devem ser dissecados os gânglios latero-aórticos esquerdos até ao pedículo renal (que estão invadidos num terço dos casos) e explorada a glândula supra renal esquerda.

5. A linfadenectomia do hilo esplénico é facultativa nos tumores do terço médio e do terço distal.
6. Na linfadenectomia do ligamento hepato-duodenal só é obrigatória a dissecação do grupo anterior, excepto se houver invasão de outras zonas.
7. A excisão do folheto anterior do mesocolon transversal e da cápsula do pâncreas só é obrigatória quando há invasão directa.
8. A pancreatectomia caudal só deve ser praticada quando há invasão directa.
9. A classificação da linfadenectomia em D1, D2 ou D3 é feita em função da relação dos gânglios dissecados com as estruturas vasculares ou com referências anatómicas como o pâncreas ou o cárdia, como foi referido na Introdução, a propósito da classificação japonesa da metastização ganglionar.

### III.2.3 – PARÂMETROS ESTUDADOS

#### a) Elementos de avaliação pré-operatória:

- Dados clínicos
- Imagiologia
- Endoscopia
- Localização do tumor
- Dimensão do tumor
- Classificação de Borrmann
- Tipo histológico (classificação de Lauren e classificação de Ming)
- Pesquisa de *Helicobacter pylori* (Hp)
- Gastrinémia
- Marcadores tumorais convencionais – CEA, CA19.9 e CA72.4
- Alterações metabólicas na fase pré-operatória: consumo energético, consumo de O<sub>2</sub>, produção de CO<sub>2</sub>, Quociente Respiratório (QR). (Estes parâmetros são avaliados recorrendo ao Monitor Metabólico Deltatrac, por calorimetria indirecta - Departamento de Fisiopatologia – FCML).
- Alterações do estado de nutrição na fase pré-operatória – antropometria, proteínas totais, albumina, transferrina e pré-albumina
- Alterações da composição corporal na fase pré-operatória – avaliação do compartimento líquido, massa gorda e massa magra (avaliadas recorrendo a um Impedanciómetro Tanita – Body Composition Analyzer – TBF 300)

#### b) Elementos de avaliação intra-operatória

- Citologia do lavado peritoneal (susceptível de avaliação no pré-operatório, por laparoscopia – colheita directa nos vários quadrantes, se houver derrame peritoneal; colheita após instilação de 100cc de soro fisiológico justa-tumoral e 100cc na cavidade pélvica, quando não existe derrame peritoneal)
- Extensão da ressecção e da linfadenectomia praticada
- Estadio ( T, N, M, R) e órgãos invadidos

#### c) Elementos de avaliação pós-operatória

- Localização
- Dimensão

- Classificação de Borrmann
- Pesquisa de Hp
- Pesquisa de metaplasia intestinal
- Classificação de Ming
- Tipo histológico (classificação de Lauren e classificação de Ming)
- Invasão venosa, linfática e neural
- Identificação das cadeias ganglionares ressecadas
- Identificação das cadeias ganglionares metastizadas
- Relação gânglios ressecados / gânglios invadidos
- Estadio pTNM
- Marcadores moleculares –Ki-67, p53, caderina-E, c-erb-B2 e Instabilidade de Microssatélites

**d) Avaliação das consequências metabólicas da doença e do “stress” cirúrgico:**

- Alterações bioquímicas – glicémia, proteínas totais, albumina, transferrina, pré-albumina
- Alterações imunológicas –leucócitos, linfócitos totais, T e B.
- Alterações metabólicas - consumo energético, consumo de O<sub>2</sub>, produção de CO<sub>2</sub>, QR
- Alterações da composição corporal
- Morbilidade operatória
- Mortalidade operatória
- Sobrevivência



### III.2.4 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Ao longo do trabalho, as variáveis identificadas como possíveis indicadoras da invasão das cadeias ganglionares e que sofreram uma dicotomização (transformadas em variáveis binárias), foram consideradas como testes de diagnóstico (para identificar a invasão das cadeias ganglionares e, conseqüentemente, o tipo de linfadenectomia necessária).

Assim sendo, foram calculadas as medidas que permitam medir o desempenho de um teste de diagnóstico e que são (definição adaptada ao contexto do trabalho):

- Sensibilidade – probabilidade de uma variável tomar um valor de risco para metastização das cadeias ganglionares se, na realidade, essa metastização existe.
- Especificidade – probabilidade de uma variável tomar um valor indicador de não metastização das cadeias ganglionares se, na realidade, essa metastização não existe.
- Valor Preditivo Positivo – probabilidade de existir metastização das cadeias ganglionares se a variável tomar um valor de risco para a referida metastização.
- Valor Preditivo Negativo – probabilidade de não existir metastização das cadeias ganglionares se a variável tomar um valor indicador de não existência da referida metastização.

No que diz respeito aos métodos estatísticos, foram utilizados os testes de Qui-Quadrado e o Teste Exacto de Fischer (sempre que as condições de aplicabilidade do primeiro não se verificaram).

O nível de significância considerado foi de  $p = 0.05$ .

Os dados foram analisados através do SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 16.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, USA).

## **IV - RESULTADOS**

### **IV.1 – DISTRIBUIÇÃO**

Foram operados em estudo prospectivo 53 doentes sequenciais, não seleccionados. Foram submetidos a cirurgia radical 51 doentes. Dois doentes não foram sujeitos a ressecção porque apresentavam carcinomatose peritoneal intensa, difusa. Foi excluído dos registos um caso (mulher de 79 anos) que no estudo histológico definitivo mostrou ser portadora em simultâneo de um “early gastric carcinoma” e de um linfoma gástrico.

Os resultados foram registados em base de dados elaborada para o estudo e em suporte de papel.

Dos 50 doentes registados, 30 eram do sexo masculino (60%) e 20 do sexo feminino (40%). A proporção homens/mulheres foi de 1,5/1.

À data da cirurgia, a idade mínima foi 38 anos, a idade máxima foi 88 anos e a idade média foi 63 anos. Apenas um doente apresentava menos de 40 anos (2%). Dos restantes, vinte e um tinham entre 40 e 59 anos (42%) e vinte e quatro tinham entre 60 e 79 anos (48%), constituindo o maior grupo.

Quatro doentes tinham 80 anos ou mais (8%).

No global, o estudo foi efectuado numa população idosa, visto que 20 doentes (40%) tinham 70 anos ou mais.

### **IV.2 – TAXA DE RESSECABILIDADE**

Foram laparotomizados 53 doentes. Como já foi referido, em dois casos não foi feita ressecção, atendendo à situação de carcinomatose e um caso foi eliminado do estudo. Assim, a taxa de ressecções foi de 96%, e inclui um número significativo de ressecções multiorgânicas.

### IV.3 - QUADRO-RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS CINQUENTA TUMORES ESTUDADOS.

As características gerais dos cinquenta casos estudados encontram-se resumidas no seguinte quadro:

QUADRO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS 50 CASOS		
Localização	Terço superior (fórnix + cárdia)	– 12 (24%)
	Terço médio (corpo+coto)	– 17 (34%)
	Terço distal (antro)	– 21 (42%)
Dimensão	Menos que 5cm	– 18 (36%)
	Igual ou superior a 5cm	– 32 (64%)
Metaplasia intestinal	MI(+)	– 35 (70%)
	MI(-)	– 15 (30%)
<i>Helicobacter pylori</i> (Hp)	Hp (+)	– 16 (32%)
	Hp (-)	– 34 (68%)
Tipo histológico	Intestinal	– 25 (50%)
	Difuso ou misto	– 25 (50%)
Invasão em profundidade	T1	– 9 (18%)
	T2	– 7 (14%)
	T3	– 13 (26%)
	T4	– 21 (42%)
Metastização ganglionar	(Classificação UICC)	
	N0	– 16 (32%)
	N1	– 15 (30%)
	N2	– 7 (14%)
	N3	– 12 (24%)
	(Classificação Japonesa)	
	N0	– 16 (32%)
	N1	– 10 (20%)
	N2	– 13 (26%)
	N3/N4	– 11 (22%)
Estadio TNM	I	– 15 (30%)
	II	– 3 (6%)
	III	– 8 (16%)
	IV	– 24 (48%)

Quadro 2 – Características básicas dos tumores estudados

**Síntese** - Na série de 50 tumores em investigação constatamos que predominou a localização distal, os tumores tinham grandes dimensões, a maioria acompanhava-se de metaplasia intestinal e distribuíam-se igualmente pelos dois tipos histológicos. Apenas cerca de um terço se associava a infecção por Hp. Cerca de dois terços invadiam as camadas profundas da parede gástrica. Um pouco mais que dois terços apresentavam **metastização ganglionar**. Cerca de dois terços estavam nos estadios avançados III ou IV. Estas características definem uma série com parâmetros mais graves do que é habitualmente descrito.

#### **IV.4 - EXTENSÃO DA GASTRECTOMIA**

Foram praticadas 12 gastrectomias sub-totais (24%) e 38 totais (76%).

As gastrectomias sub-totais foram praticadas nos casos de tumores de tipo intestinal localizados no terço distal do estômago (antro). As gastrectomias totais foram praticadas nos casos de tumores de tipo intestinal localizados no terço proximal (cárdia ou fórnix) ou no terço médio (corpo) e de tumores de tipo difuso ou misto, em qualquer localização.

Não considerando o baço, a primeira porção do duodeno e o esófago terminal, frequentemente ressecados, por princípio, na técnica da gastrectomia radical, a gastrectomia foi alargada a outros órgãos em 14 doentes (28%), devido a invasão directa. As ressecções multiorgânicas praticadas foram:

Hepatectomia esquerda – 1 caso

Ressecção de metástases hepáticas – 3 casos

Pancreatectomia caudal ou corporo-caudal – 6 casos

Ressecção parcial do pericárdio – 1 caso

Colectomias segmentares – 2 casos

Enterectomias segmentares – 3 casos

Ressecções parciais do diafragma – 4 casos

Ooforectomia bilateral – 1 caso

Ressecção parcial do mesocolon transversal – 1 caso

Ressecção do ligamento redondo e ligamento suspensor do fígado – 1 caso

Exenteração abdominal superior esquerda – 1 caso

## IV.5 - EXTENSÃO DA LINFADENECTOMIA. AVALIAÇÃO GLOBAL DA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR

Foram praticadas as seguintes linfadenectomias: 1 linfadenectomia D2 incompleta (2%), 5 linfadenectomias D2 (10%), 11 linfadenectomias D2-D3 (D3 incompletas) (22%) e 33 linfadenectomias D3 (66%). Em 18 casos (36%), a linfadenectomia D3 foi complementada com ressecção parcial da cadeia 16.

Foram ressecados e analisados 1786 gânglios, o que resulta numa média de 35,7 gânglios por doente. Foram ressecados 25 gânglios ou mais em 37 doentes, o que significa que em 74% dos doentes foram atingidos os objectivos oncológicos da linfadenectomia radical.

A invasão ganglionar verificou-se em 34 doentes (68%).

Estavam metastizados 466 gânglios (26%).

O número de doentes que apresentavam uma invasão ganglionar superior a 20% dos gânglios ressecados (R0 relativo) foi 18 (36%).

### 1. Distribuição da metastização ganglionar

A **metastização** das cadeias ganglionares distribuiu-se do seguinte modo:

DISTRIBUIÇÃO DA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR		
<b>Cadeia 1</b>	–	<b>10 casos (20%)</b>
Cadeia 2	–	4 casos (8%)
<b>Cadeia 3</b>	–	<b>28 casos (56%)</b>
<b>Cadeia 4</b>	–	<b>15 casos (30%)</b>
Cadeia 5	–	1 caso (2%)
<b>Cadeia 6</b>	–	<b>11 casos (22%)</b>
Cadeia 7	–	7 casos (14%)
<b>Cadeia 8</b>	–	<b>10 casos (20%)</b>
Cadeia 9	–	7 casos (14%)
Cadeia 10	–	5 casos (10%)
Cadeia 11	–	8 casos (16%)
Cadeia 12	–	2 casos (4%)
Cadeia 13	–	2 casos (4%)
Cadeia 14	–	2 casos (4%)
Cadeia 15	–	4 casos (8%)
Cadeia 16	–	4 casos (8%)
Cadeia 110	–	1 caso (2%)

**Quadro 3–Metastização das cadeias ganglionares**

Nota – As cadeias 2 e 10 não são dissecadas nas gastrectomias sub-totais e a cadeia 110 só é dissecada nos tumores do cárdia.

Verificou-se que as cadeias mais frequentemente invadidas eram a 3 (56%), a 4 (30%), a 6 (22%), a 1 (20%) e a 8 (20%).

É de salientar que em 4 casos (8%) se verificou um “salto” de nível de estação ganglionar, ou seja, existiam tumores que invadiam as cadeias mais distais (nível 3) sem invadirem as proximais ou que “saltaram” das cadeias mais proximais (nível 1) para as mais distais (nível 3), sem invadirem as intermédias (nível 2) – “skip metastases”.

## 2. Número de gânglios invadidos e invasão das estações ganglionares (Estádios N)

a) De acordo com a **Classificação Unificada UICC**, 16 tumores (32%) eram **N0**. Verificou-se invasão de 1 a 6 gânglios (**N1**) em 15 tumores (30%). Em 7 (14%) verificou-se invasão de 7 a 15 gânglios (**N2**). Em 12 (24%) verificou-se invasão de mais que 15 gânglios (**N3**).

<b>Classificação UICC</b>	
N0	16 (32%)
N1	15 (30%)
N2	7 (14%)
N3	12 (24%)

### Quadro 4-Estádios N –C. UICC

b) De acordo com a **Classificação Japonesa** verificámos que 16 tumores não metastizaram nos gânglios linfáticos –**N0** e 10 tumores (20%) invadiram apenas as cadeias proximais – **N1**. Dos restantes tumores, 13 (26%) invadiram a estação de nível 2 (**N2**) e 11 (22%) invadiram as estações de nível 3 ou 4 (**N3** ou **N4**).

<b>Classificação Japonesa</b>	
N0	16 (32%)
N1	10 (20%)
N2	13 (26%)
N3/N4	11 (22%)

### Quadro 5-Estádios N – C. Jap.

Como grupo-testemunho fizemos a revisão de 115 casos escolhidos aleatoriamente dentro da mesma instituição. Verificámos que a percentagem de doentes com **metastização ganglionar** foi próxima à da série em estudo (64,7%).

No grupo-testemunho a média de gânglios ressecados por doente foi de 12,2. Foram ressecados 25 gânglios ou mais em 7% dos doentes.

## 3. Metastização em situações particulares

### 3.1) Invasão do Hilo Esplénico (Cadeia 10)

Constatou-se **metastização da cadeia 10** (hilo esplénico) em 5 dos 36 doentes esplenectomizados (13,8%).

A metastização do hilo esplénico verificou-se nas seguintes circunstâncias:

a)- Localização – 3 tumores localizavam-se no terço proximal, 2 no terço médio e nenhum no terço distal.

- b) - Dimensão – Todos os tumores tinham mais que 5cm.
- c) - Tipos histológicos – 2 tumores eram de tipo intestinal e 3 eram de tipo difuso.
- d) - Profundidade de invasão T (UICC)- Todos os tumores eram T4.
- e) - p53 – 4 tumores eram p53(+) e 1 tumor era p53(-).
- f) - Estadio TNM (UICC) – Todos os tumores estavam em estadio IV.

### 3.2) Metastização do ligamento hepato-duodenal - cadeia ganglionar 12.

Na presente série, a cadeia 12 (ligamento hepato-duodenal ou cadeia da artéria hepática própria) estava metastizada em apenas dois casos (4%).

### 3.3) Metastização ganglionar no “Early Gastric Cancer”

Os 9 casos de “early cancer” representam 18% da série global de 50 tumores.

Em 4 casos tratava-se de tumores intra-mucosos e em 5 de tumores sub-mucosos.

Verificou-se que a invasão ganglionar ocorreu em 2 dos 9 tumores (22,2%), enquanto nos tumores invasivos a metastização ganglionar ocorreu em 32 dos 41 casos (78%).

Num dos “early cancer” a metastização estava limitada à estação ganglionar nível 3 (cadeia 13), sem metastização de cadeias mais proximais - fenómeno de “salto” ou “skip metastases”.

Os dois tumores que desenvolveram metastização ganglionar eram sub-mucosos e ambos apresentavam expressão de p53. Nenhum tumor intra-mucoso e nenhum tumor p53(-) desenvolveu metastização ganglionar.

## IV.6 - MORBILIDADE E MORTALIDADE

Não se registou mortalidade intra-operatória.

### 1. Morbilidade

Registaram-se 16 casos de morbilidade (32%), distribuídos da seguinte forma:

Abcesso sub-frênico – 4 (num caso acompanhado de derrame pleural)

Abcesso peri-pancreático – 3 (num caso acompanhado de derrame pleural)

Fístula pancreática – 1

Fístula duodenal – 1 (deiscência do coto)

Derrame pleural isolado – 4

Estase gástrica prolongada – 1

Fibrose pulmonar ; embolia pulmonar ; ventilação prolongada – 1

Insuficiência respiratória; ventilação prolongada – 1

### 2. Mortalidade

Registaram-se 3 casos de mortalidade operatória (6%)

As causas de mortalidade foram:

Enfarte agudo do miocárdio – 1

Embolia pulmonar – 1

Fístula digestiva com peritonite, por deiscência do coto duodenal – 1

Os casos de mortalidade verificaram-se no estadió IV (dois casos) e III-b (um caso), todos em doentes esplenectomizados.

## IV.7 - SOBREVIVÊNCIA

A duração do estudo, a pequena dimensão da série e o escasso tempo de recuo em relação a vários doentes não permitem ainda tirar conclusões sobre sobrevivência, com significado oncológico.

A sobrevivência está afectada pela elevada percentagem de casos em estadió IV (48%), com uma taxa de ressecabilidade de 96% e 28% de ressecções multi-orgânicas. A título meramente descritivo apresentam-se as sobrevivências, actuais ou superiores a cinco anos.

Na análise da série verificámos o seguinte: a) Registaram-se 3 casos de mortalidade operatória; b) Perdeu-se a evolução de dois doentes; c) No decurso do estudo faleceram três doentes por outras causas.

Restam para análise 42 doentes (84%), os quais sobreviveram à cirurgia, foi possível acompanhar e não faleceram por outra causa.

1. Sobrevivência total - Encontram-se vivos, ou sobreviveram mais que 5 anos, 22 doentes (52,4%), do conjunto de 42 em análise.
2. Sobrevivência por estadió
  - Estadió I – 14 doentes em 14 (100%)
  - Estadió II – 2 doentes em 2 (100%)
  - Estadió III – 2 doentes em 6 (33,3%)
  - Estadió IV – 4 doentes em 20 (20%)
3. Sobrevivência após ressecções multiorgânicas:
  - a) A sobrevivência máxima foi de **sete anos**, após desgastro-gastrectomia, hepatectomia esquerda e ressecção segmentar do delgado. O doente faleceu aos 82 anos, por outra causa.
  - b) A sobrevivência mínima foi de três meses, em doente com tumor do corpo e antro, com metástases hepáticas e invasão microscópica do duodeno.

## IV.8 - CARACTERÍSTICAS GERAIS E DA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR

### IV.8.1 – PARÂMETROS ANÁTOMO-CLÍNICOS

#### a) - LOCALIZAÇÃO DOS TUMORES

- Oito tumores (16%) localizavam-se na junção esofago-gástrica (Tipos II e III de Siewert).
- Quatro (8%) localizavam-se no fórnix.
- Dezassete (34%) envolviam o corpo, incluindo um tumor do coto gástrico. Oito estendiam-se também ao antro.
- Vinte e um (42%) estavam localizados no antro.

Do total de 29 tumores que envolviam o antro, 11 (37,9%) eram transpilóricos.

Os tumores do cárdia eram difusos em 3 casos e intestinais em 5.



Os tumores do fôrnix eram difusos em 3 casos e misto num.

Verifica-se assim que os tumores proximais (cárdia + fôrnix) eram de tipo difuso ou misto em 7 casos (58,3%) e de tipo intestinal em 5 casos (41,6%).

Os tumores do corpo eram difusos em 7 casos (41,1%) e intestinais em 10 (58,8%). O tumor do coto gástrico era intestinal.

Os tumores do antro eram de tipo difuso ou misto em 9 casos (42,8%) e de tipo intestinal em 12 casos (57,1%).

Os tumores transpilóricos eram intestinais em 4 casos (36,3%) e difusos em 7 casos (63,6%).

No que se refere à **metastização ganglionar** constatou-se que:

- Nos 12 tumores proximais verificou-se invasão ganglionar em 9 (75%).
- Nos dezassete tumores do corpo, havia invasão ganglionar em onze (64,7%).
- Nos 21 tumores do antro havia invasão ganglionar em 14 (66,6%).

Verificou-se a seguinte distribuição da metastização ganglionar, em função da localização:

<b>a) - TUMORES DO TERÇO PROXIMAL (12 casos)</b>		
<b>Cadeia 1</b>	–	<b>5 casos (41,6%)</b>
Cadeia 2	–	2 casos (16,6%)
<b>Cadeia 3</b>	–	<b>9 casos (75%)</b>
<b>Cadeia 4</b>	–	<b>4 casos (33,3%)</b>
Cadeia 5	–	0
Cadeia 6	–	1 caso (8,3%)
Cadeia 7	–	2 casos (16,6%)
Cadeia 8	–	1 caso (8,3%)
Cadeia 9	–	2 casos (16,6%)
<b>Cadeia 10</b>	–	<b>3 casos (25%)</b>
Cadeia 11	–	1 caso (8,3%)
Cadeia 12	–	0
Cadeia 13	–	0
Cadeia 14	–	0
Cadeia 15	–	0
Cadeia 16	–	2 (16,6%)

**Quadro 6 – Distribuição da metastização ganglionar**  
**-Tumores proximais**

<b>b) - TUMORES DO TERÇO MÉDIO (17 casos)</b>		
Cadeia 1	–	3 casos (17,6%)
Cadeia 2	–	2 casos (11,7%)
<b>Cadeia 3</b>	–	<b>10 casos (58,8%)</b>
<b>Cadeia 4</b>	–	<b>4 casos (23,5%)</b>
Cadeia 5	–	1 caso (5,8%)
Cadeia 6	–	3 casos (17,6%)
<b>Cadeia 7</b>	–	<b>4 casos (23,5%)</b>
<b>Cadeia 8</b>	–	<b>4 casos (23,5%)</b>
Cadeia 9	–	3 casos (17,6%)
Cadeia 10	–	2 casos (11,7%)
Cadeia 11	–	2 casos (11,7%)
Cadeia 12	–	1 caso (5,8%)
Cadeia 13	–	1 caso (5,8%)
Cadeia 14	–	1 caso (5,8%)
Cadeia 15	–	2 casos (11,7%)
Cadeia 16	–	2 casos (11,7%)

**Quadro 7 – Distribuição da metastização ganglionar  
-Tumores do corpo**

<b>c) - TUMORES DO TERÇO DISTAL (21 casos)</b>		
Cadeia 1	–	2 casos (9,5%)
Cadeia 2	–	não é ressecada individualmente nestes tumores
<b>Cadeia 3</b>	–	<b>9 casos (42,8%)</b>
<b>Cadeia 4</b>	–	<b>7 casos (33,3%)</b>
Cadeia 5	–	0
<b>Cadeia 6</b>	–	<b>7 casos (33,3%)</b>
Cadeia 7	–	1 caso (4,7%)
<b>Cadeia 8</b>	–	<b>5 casos (23,8%)</b>
Cadeia 9	–	2 casos (9,5%)
Cadeia 10	–	0 – (só é ressecada quando é praticada gastrectomia total - tumores difusos)
<b>Cadeia 11</b>	–	<b>5 casos (23,8%)</b>
Cadeia 12	–	1 caso (4,7%)
Cadeia 13	–	1 caso (4,7%)
Cadeia 14	–	1 caso (4,7%)
Cadeia 15	–	2 casos (9,5%)
Cadeia 16	–	0

**Quadro 8 – Distribuição da metastização ganglionar  
-Tumores distais**

Analisando a série em conjunto, verificámos que os 16 tumores **N0** se localizavam no terço superior em 3 casos (18,8%), no corpo em 6 casos (37,5%) e no antro em 7 casos (43,8%).

Considerando a Classificação UICC, no caso dos 15 tumores **N1**, 2 eram proximais (13,3%), 7 situavam-se no corpo (46,6%) e 6 no antro (40%).

Quanto aos 7 tumores **N2**, 3 eram proximais (42,9%), 1 localizava-se no corpo (14,3%) e 3 no antro (42,9%).

No que respeita aos 12 tumores **N3**, 4 eram proximais (33,3%), 3 localizavam-se no corpo (25%) e 5 no antro (41,7%).

Considerando a Classificação Japonesa, no caso dos 10 tumores **N1**, 2 (20%) eram proximais, 4 (40%) localizavam-se no corpo e 4 (40%) no antro.

Quanto aos 13 tumores **N2**, 4 eram proximais (30,8%), 5 localizavam-se no corpo (38,5%) e 4 no antro (30,8%).

No que respeita aos 11 tumores **N3** ou **N4**, 3 eram proximais (27,3%), 2 localizavam-se no corpo (18,2%) e 6 no antro (54,5%).

No que se refere ao estadió verificou-se que:

Os 12 tumores proximais (cárdia + fórnix) encontravam-se em estadió I num caso, em estadió II num caso, em estadió III em 4 casos e em estadió IV em 6 casos. Agregando, verificamos que estavam nos estádios I a III-a em 4 casos (33,3%) e em estadió III-b ou IV em 8 (66,7%).

Os 17 tumores do corpo encontravam-se em estadió I em 6 casos, em estadió II num caso, em estadió III em 2 casos e em estadió IV em 8 casos. Agregando, verificamos que estavam nos estádios I a III-a em nove casos (52,9%) e nos estádios III-b ou IV em oito (47,1%).

Os 21 tumores do antro estavam no estadió I em 8 casos, no estadió II num caso, no estadió III em 2 casos e no estadió IV em 10 casos. Agregando, verificamos que estavam em estadió I a III-a em 10 casos (47,6%) e em estadió III-b ou IV em 11 (52,4%).

<b>LOCALIZAÇÃO</b> Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>Terço Proximal</b> <i>n</i> = 12	3	2	3	4	2	4	3
<b>Terço Médio</b> <i>n</i> = 17	6	7	1	3	4	5	2
<b>Terço Distal</b> <i>n</i> = 21	7	6	3	5	4	4	6
<b>Total</b> <i>N</i> = 50	16	15	7	12	10	13	11

**Quadro 9 – Relação da localização com os estádios N (C. UICC e C. Japonesa)**

	<b>N0 / N1</b>	<b>N2 / N3 / N4</b>	<b>Total</b>
<b>Terço Proximal</b>	5 (41,7%)	7 (58,3%)	12
<b>Terço Médio</b>	10 (58,8%)	7 (41,1%)	17
<b>Terço Distal</b>	11 (52,3%)	10 (47,6%)	21
<b>Total</b>	24	26	50

**Quadro 9.a – Relação da localização com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)**

Verificou-se que os tumores localizados no terço proximal poupavam as cadeias ganglionares distais em 41,7% dos casos e invadiam estas cadeias em 58,3% dos casos. Os tumores localizados no terço médio e no terço distal poupavam as cadeias ganglionares distais, respectivamente, em 58,8% e em 52,3% dos casos e invadiam estas cadeias em 41,1% e em 47,6%.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtivemos um valor  $p = 0,66$  (sem significado estatístico).

#### b)- DIMENSÃO DOS TUMORES

Consideraram-se separadamente dois grupos de tumores: um grupo incluindo os tumores com menos que 5cm e outro grupo incluindo os tumores com 5cm ou mais. Dezoito tumores tinham menos que 5 cm (36%) e 32 tinham 5 cm ou mais (64%)

Nos tumores com menos que 5cm verificou-se que onze eram de tipo intestinal (61,1%) e sete do tipo difuso ou misto (38,9%).

Nos tumores com 5cm ou mais verificou-se que catorze eram do tipo intestinal (43,8%) e dezoito do tipo difuso ou misto (56,3%).

No que se refere ao estadio T, nos tumores com menos que 5cm encontrámos 9 tumores T1 (50%), 5 tumores T2 (27,8%), 3 tumores T3 (16,7%) e apenas 1 tumor T4 (5,6%). Nos tumores com 5cm ou mais encontrámos 2 tumores T2 (6,3%), 10 tumores T3 (31,3%), 20 tumores T4 (62,5%) e nenhum tumor T1.

A **metastização ganglionar** ocorreu em 4 dos 18 tumores com menos que 5cm (22,2%) e em 30 dos 32 tumores com 5cm ou mais (93,8%).

No que respeita aos 18 tumores com menos que 5cm, na Classificação UICC, 14 eram **N0** (77,8%), 3 eram **N1** (16,7%), 1 era **N3** (5,6%) e nenhum **N2**.

Pelo contrário, quanto aos 32 tumores com 5cm ou mais, 2 eram **N0** (6,3%), 12 eram **N1** (37,5%), 7 eram **N2** (21,9%) e 11 eram **N3** (34,4%).

Considerando a Classificação Japonesa, nos 18 tumores com menos que 5cm encontrámos 14 tumores **N0** (77,8%), 2 tumores **N1** (11,1%), 2 (11,1%) **N3** ou **N4** e nenhum **N2**.

Pelo contrário, nos 32 tumores com 5cm ou mais, encontrámos 2 tumores **N0** (6,3%), 8 tumores **N1** (25%), 13 tumores **N2** (40,6%) e 9 tumores **N3** ou **N4** (28,1%).

Quanto ao estadio TNM, 14 dos 18 tumores com menos que 5 cm (77,8%) encontravam-se em estadio I, 1 estava no estadio II (5,6%), dois no estadio III-a (11,1%) e um no estadio IV (5,6%).

Nos 32 tumores com 5 cm ou mais, um encontrava-se no estadio I (3,1%), dois no estadio II (6,3%), seis no estadio III (18,8%), dos quais três no estadio IIIa e 3 no estadio IIIb e 23 encontravam-se no estadio IV (71,9%).

<b>DIMENSÃO</b> Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>&lt; 5cm</b> <i>n</i> = 18	14	3	0	1	2	0	2
<b>≥ 5 cm</b> <i>n</i> = 32	2	12	7	11	8	13	9
<b>Total</b> <i>N</i> =50	16	15	7	12	10	13	11

**Quadro 10 – Relação da dimensão com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)**

	<b>N0 / N1</b>	<b>N2 / N3 / N4</b>	<b>Total</b>
<b>&lt; 5 cm</b>	16 (88,9%)	2 (11,1%)	18
<b>≥ 5 cm</b>	10 (31,2%)	22 (68,7%)	32
<b>Total</b>	26	24	50

**Quadro 10.a – Relação da dimensão com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)**

Verificámos que os tumores com menos que 5cm, poupavam as cadeias ganglionares distais em 88,9% dos casos e invadiam estas cadeias em 11,1% dos casos. Os tumores com dimensão igual ou superior a 5cm poupavam as cadeias ganglionares distais em 31,2% dos casos e invadiam estas cadeias em 68,7% dos casos.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtivemos um valor  $p < 0.001$  (com significado estatístico).  
 Sensibilidade = 91,7%  
 Especificidade = 61,5%  
 Valor Preditivo Negativo (VP<sup>-</sup>, não invade as cadeias ganglionares distais) = 88,9%  
 Valor Preditivo Positivo (VP<sup>+</sup>, invade as cadeias ganglionares distais) = 68,8%.

### c)- CLASSIFICAÇÃO DE BORRMANN

Os 50 tumores distribuíram-se do seguinte modo:

Exofíticos, polipóides ou fungiformes (Tipos I e II) – 10 casos (20%)

Ulcerados (Tipo III) – 17 casos (34%)

Infiltrativos ou deprimidos (Tipo IV) – 23 casos (46%)

c.1) Os 10 tumores com crescimento exofítico – (Fungiformes e Polipóides -Tipos I e II), exibiam as seguintes características:

- Localização – 3 (30%) tumores localizavam-se no antro, 5 (50%) no corpo e 2 (20%) no terço proximal.
- Dimensão- 2 (20%) tumores tinham menos que 5cm e 8 (80%) 5cm ou mais.
- Tipo histológico – 7 (70%) tumores eram de tipo intestinal e 3 (30%) de tipo difuso ou misto.
- Invasão em profundidade T – 1 (10%) tumor era T1, 1 (10%) tumor T2, 3 (30%) tumores T3 e 5 (50%) tumores T4.
- **Metastização ganglionar** – Classificação UICC – 2 (20%) tumores eram N0, 6 (60%) N1, 2 (20%) N3 e nenhum N2.  
Classificação Japonesa – 2 (20%) tumores eram N0, 3 (30%) N1, 3 (30%) N2, 1 (10%) N3 e 1 (10%) N4.
- Estadio TNM – 2 (20%) tumores estavam em estadio I, 2 (20%) em estadio III, 6 (60%) em estadio IV e nenhum em estadio II.

c.2) Os 17 tumores de tipo Ulcerado (Tipo III) exibiam as seguintes características:

- Localização – 6 (35,3%) tumores localizavam-se no antro, 7 (41,2%) no corpo e 4 (23,5%) no terço proximal.
- Dimensão – 9 (52,9%) tumores tinham menos que 5cm e 8 (47,1%) 5cm ou mais.
- Tipo histológico – 9 (52,9%) tumores eram de tipo intestinal e 8 (47,1%) de tipo difuso ou misto.
- Invasão em profundidade T – 5 (29,4%) tumores eram T1, 4 (23,5%) T2, 3 (17,6%) T3 e 5 (29,4%) T4.
- **Metastização ganglionar** – Classificação UICC – 9 (52,9%) tumores eram N0, 4 (23,5%) N1, 3 (17,6%) N2 e 1 (5,9%) N3.  
Classificação Japonesa – 9 (52,9%) tumores eram N0, 2 (11,8%) N1, 3 (17,6%) N2, 3 (17,6%) N3 e nenhum N4.
- Estadio TNM – 9 (52,9%) tumores estavam no estadio I, 1 (5,9%) no estadio II, 2 (11,8%) no estadio III e 5 (29,4%) no estadio IV.

c.3) Os 23 tumores de tipo Infiltrativo (Tipo IV), exibiam as seguintes características:

- Localização – 11 (47,8%) tumores localizavam-se no antro, 5 (21,7%) no corpo e 7 (30,4%) no terço proximal.
- Dimensão – 7 (30,4%) tumores tinham menos que 5cm e 16 (69,6%) 5cm ou mais.
- Tipo histológico – 9 (39,1%) tumores eram de tipo intestinal e 14 (60,9%) de tipo difuso ou misto.
- Invasão em profundidade T – 3 (13%) tumores eram T1, 2 (8,7%) T2, 7 (30,4%) T3 e 11 (47,8%) T4.
- Metastização ganglionar – Classificação UICC – 5 (21,7%) tumores eram N0, 5 (21,7%) N1, 4 (17,4%) N2 e 9 (39,1%) N3.

Classificação Japonesa – 5 (21,7%) tumores eram N0, 5 (21,7%) N1, 7 (30,4%) N2, 3 (13%) N3 e 3 (13%) N4.

- Estadio TNM – 4 (17,4%) tumores estavam em estadio I, 2 (8,7%) em estadio II, 4 (17,4%) em estadio III e 13 (56,5%) em estadio IV.

<b>CLASSIFICAÇÃO DE BORRMANN</b>							
Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>Fungiformes/ Polipóides</b> <i>n = 10</i>	2	6	0	2	3	3	2
<b>Ulcerados</b> <i>n = 17</i>	9	4	3	1	2	3	3
<b>Infiltrativos</b> <i>n = 23</i>	5	5	4	9	5	7	6
<b>Total</b> <i>N=50</i>	16	15	7	12	10	13	11

**Quadro 11 – Relação da C. de Borrmann com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)**

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	<b>Total</b>
<b>Fungif. / Polip.</b>	5 (50%)	5 (50%)	10
<b>Ulcerados</b>	11 (64,7%)	6 (35,3%)	17
<b>Infiltrativos</b>	10 (43,5%)	13 (56,5%)	23
<b>Total</b>	26	24	50

**Quadro 11.a – Relação da C. de Borrmann com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)**

Verificámos que no caso dos tumores com crescimento exófitico (fungiformes e polipóides) a invasão ou não das cadeias ganglionares distais se verifica na mesma proporção (50%). Os tumores de tipo ulcerado poupavam as cadeias ganglionares distais em 64,7% dos casos, as quais estavam invadidas em 35,3% dos casos. Os tumores de tipo infiltrativo poupavam as cadeias ganglionares distais em 43,5% dos casos e invadiam estas cadeias em 56,5% dos casos.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtivemos um valor  $p = 0.410$  (sem significado estatístico).

#### d)- GASTRINA SÉRICA

Numa amostra de 12 doentes foi feito o doseamento da gastrina sérica no período pré-operatório.

A gastrina estava aumentada em 6 doentes e estava normal em outros 6.

Nos tumores que se acompanhavam de gastrinémia normal, 2 tinham menos que 5cm e 4 tinham 5cm ou mais. Nos tumores que se acompanhavam de gastrinémia elevada, 3 tinham menos que 5cm e os outros 3 tinham 5cm ou mais.

Estava aumentada em 3 tumores de tipo intestinal, 2 de tipo difuso e 1 misto. Estava normal em 3 tumores de tipo intestinal e em 3 de tipo difuso.

**Metastização ganglionar:** Na Classificação UICC, estava aumentada em 2 tumores N0 e em 4 tumores N3. Estava normal em 2 tumores N0, em 3 tumores N1 e num tumor N3.

Na Classificação Japonesa, estava aumentada em 2 tumores N0, em 2 tumores N3 e em 2 tumores N4. Estava normal em 2 tumores N0, num tumor N1, em 2 tumores N2 e num tumor N3.

Estava aumentada em 2 tumores em estadio I e em 4 em estadio IV. Estava normal num tumor em estadio I, num tumor em estadio II, num tumor em estadio III e em 3 tumores em estadio IV.

<b>GASTRINA SÉRICA</b> Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>Gastrina Normal</b> <i>n = 6</i>	2	3	0	1	1	2	1
<b>Gastrina Elevada</b> <i>n = 6</i>	2	0	0	4	0	0	4
<b>Total</b> <i>n=12</i>	4	3	0	5	1	2	5

**Quadro 12 – Relação da gastrina sérica com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)**

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	<b>Total</b>
<b>Gastrina Normal</b>	3 (50%)	3 (50%)	6
<b>Gastrina Elevada</b>	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6
<b>Total</b>	5	7	12

**Quadro 12.a – Relação da gastrina sérica com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)**

Verificámos que os tumores com níveis séricos de gastrina normais poupavam as cadeias ganglionares distais em 50% dos casos e invadiam estas cadeias em 50% dos casos. Os tumores com níveis séricos de gastrina elevados poupavam as cadeias ganglionares distais em 33,3% dos casos e invadiam estas cadeias em 66,7% dos casos.

Aplicando o Teste Exacto de Fischer obtivemos um valor  $p = 1.0$  (sem significado estatístico).



## e)- ALTERAÇÕES METABÓLICAS

Fez-se a determinação das alterações metabólicas secundárias à doença – hipermetabolismo, desnutrição e alterações da composição corporal

### e.1) Hipermetabolismo

Foi feita a determinação do gasto metabólico com o Monitor Metabólico Deltatrac, em 32 doentes. A avaliação foi feita no pré-operatório em 28 doentes. Em 18 doentes a avaliação foi repetida no pós-operatório.

Considerou-se que existia um estado hipermetabólico quando o gasto metabólico ultrapassava em pelo menos 20% o metabolismo basal teórico, calculado pela Equação de Harris-Benedict.

No total verificou-se um estado de hipermetabolismo em 21 de 32 doentes (65,6%).

Na fase pré-operatória verificou-se hipermetabolismo em 13 de 28 doentes (46,4%).

Na fase pós-operatória verificou-se em 13 de 18 doentes (72,2%).

Todos os doentes que apresentaram hipermetabolismo no pré-operatório, também apresentaram no pós-operatório.

O estudo dos doentes em situação de hipermetabolismo foi feito apenas em relação à fase pré-operatória.

Considerando a dimensão dos tumores verificámos que dos 13 tumores que se acompanhavam de hipermetabolismo, 2 (15,4%) tinham menos que 5cm e 11 (84,6%) tinham 5cm ou mais.

No que respeita à Classificação de Lauren, verificámos que dos 13 tumores que se acompanhavam de hipermetabolismo, 6 eram de tipo intestinal (46,2%) e 7 dos tipos difuso ou misto (53,8%).

Quanto ao nível de invasão em profundidade T, verificou-se hipermetabolismo em 2 (15,4%) tumores T1, em 1 (7,7%) tumor T2, em 3 (23,1%) tumores T3 e em 7 (53,8%) tumores T4.

No que respeita à **metastização ganglionar N**, considerando a Classificação UICC, 3 (23,1%) tumores eram N0, 2 (15,4%) N1, 3 (23,1%) N2 e 5 (38,5%) N3.

Agregando N2+N3, obtemos 61,5%.

Considerando a Classificação Japonesa, 3 tumores (23,1%) eram N0, 1 (7,7%) N1, 4 (30,8%) N2, 3 (23,1%) N3 e 2 (15,4%) N4.

Agregando os tumores com invasão das cadeias ganglionares distais N2+N3+N4, obtivemos 9 casos (69,2%) em que existia um estado hipermetabólico.

### e.2) Desnutrição

O estudo incidiu sobre a desnutrição pré-operatória.

A avaliação do estado de nutrição pré-operatória foi feita em 37 doentes.

Foram avaliados os seguintes parâmetros – antropometria, proteínas séricas totais, albumina, pré-albumina e transferrina.

Neste grupo encontrava-se diminuído pelo menos um parâmetro em 11 doentes, ou seja, 29,7% dos doentes apresentavam algum compromisso do estado de nutrição na fase pré-operatória.

Analisando a localização do tumor, nos 11 doentes desnutridos, detectámos desnutrição em 8 (72,7%) tumores do antro, 1 (9%) tumor do corpo e 2 (18%) tumores proximais.

Quanto à dimensão do tumor, a desnutrição verificou-se em 2 (18%) tumores com menos que 5cm e em 9 (81,8%) tumores com mais que 5cm.

Em relação aos tipos histológicos, nos 11 doentes desnutridos encontramos 5 (45,4%) tumores de tipo intestinal e 6 (54,5%) tumores de tipo difuso ou misto.

No que respeita ao nível de invasão em profundidade T, encontramos 1 (9%) tumor T1, 3 (27,3%) tumores T3 e 7 (63,6%) tumores T4 e nenhum tumor T2.

Analisando a **metastização ganglionar**, considerando a Classificação UICC, encontramos 2 (18%) tumores N1, 3 (27,3%) tumores N2 e 6 (54,5%) tumores N3 e não encontramos nenhum tumor N0.

Agregando os graus com maior número de gânglios invadidos **N2+N3**, encontramos 9 tumores (81,8%).

Considerando a Classificação Japonesa, encontramos 5 (45,4%) tumores N2, 4 (36,3%) tumores N3 e 2 (18%) tumores N4 e não encontramos nenhum tumor N0 ou N1.

Agregando os graus com invasão das cadeias distais **N2+N3+N4**, encontramos a totalidade dos 11 casos com desnutrição (100%).

Todos os doentes que se apresentaram desnutridos na fase pré-operatória, também apresentaram desnutrição na fase pós-operatória.

### e.3) Alteração da composição corporal

A composição dos compartimentos corporais foi avaliada em 26 doentes.

O estudo foi feito utilizando o impedanciómetro “Tanita – Body Composition Analyzer – TBF-300”, com registo automático de dados.

Em 6 doentes (23,1%) foi detectada alteração da composição corporal.

Em 5 destes doentes registou-se depleção do compartimento de massa gorda e em 1 doente depleção da massa gorda e da massa magra.

Os seis tumores localizavam-se no antro. Três tinham menos que 5cm e três tinham 5cm ou mais.

Quanto à invasão em profundidade, registou-se 1 tumor T1, 3 tumores T3 e 2 tumores T4.

No que respeita à **metastização ganglionar**, de acordo com a Classificação UICC, 2 tumores eram N0, 1 tumor N1 e 3 N3. De acordo com a Classificação Japonesa, 2 tumores eram N0, 1 era N2, 2 eram N3 e 1 era N4.

## IV.8.2 – PARÂMETROS ANÁTOMO-PATOLÓGICOS

### a) CITOLOGIA PERITONEAL

Numa amostra de 18 doentes foi feita a pesquisa de células neoplásicas no líquido peritoneal. A recolha foi feita na fase pré-operatória, por via laparoscópica, nos casos em que se tratava previsivelmente de tumores avançados. Nas restantes situações, a colheita para citologia foi feita no período intra-operatório, antecedendo a dissecação cirúrgica.

Em 7 dos 18 doentes (38,9%) foram detectadas células neoplásicas no líquido livre ou no lavado peritoneal – citologia peritoneal positiva.

No que respeita à localização, 2 tumores localizavam-se no antro, 3 no corpo e 2 no terço proximal.

Quanto à dimensão, 6 tumores tinham 5cm ou mais. Um tumor tinha menos que 5cm.

Em relação aos tipos histológicos, 3 eram intestinais e 4 difusos.

Quanto à invasão em profundidade, nenhum tumor era T1 ou T2, 1 era T3 e 6 eram T4.

Todos os 7 tumores se encontravam no estadio IV.

No que se refere à **metastização ganglionar**, aplicando a Classificação UICC, encontrámos 1 tumor N1, 3 tumores N2 e 3 tumores N3 e não encontrámos nenhum tumor N0. Aplicando a Classificação Japonesa, encontrámos 1 tumor N1, 3 tumores N2 e 3 tumores N3 ou N4 e não encontrámos nenhum tumor N0.

<b>CITOLOGIA PERITONEAL</b>							
Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>Citologia (+)</b> <i>n = 7</i>	0	1	3	3	1	3	3
<b>Citologia (-)</b> <i>n = 11</i>	5	0	3	3	0	2	4
<b>Total</b> <i>n = 18</i>	5	1	6	6	1	5	7

**Quadro 13 – Relação da citologia peritoneal com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)**

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	<b>Total</b>
<b>Citologia (+)</b>	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7
<b>Citologia (-)</b>	5 (45,5%)	6 (54,5%)	11
<b>Total</b>	6	12	18

**Quadro 13.a – Relação da localização com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)**

Verificámos que os tumores com citologia peritoneal negativa poupavam as cadeias ganglionares distais em 45,5% dos casos e invadiam estas cadeias em 54,5% dos casos. Os tumores com citologia peritoneal positiva poupavam as cadeias ganglionares distais em 14,3% dos casos e invadiam estas cadeias em 85,7% dos casos.

Aplicando o Teste Exacto de Fischer obtivemos o valor  $p = 0.316$  (sem significado estatístico).

## b) INFECÇÃO DA MUCOSA GÁSTRICA POR *HELICOBACTER PYLORI*

b.1) Em 16 dos 50 casos (32%) verificou-se a presença de *Helicobacter pylori* (Hp+) nas peças cirúrgicas, avaliadas por histologia. A pesquisa pré-operatória foi utilizada como parâmetro de aferição.

Estudando os 16 tumores associados a infecção por Hp verificou-se que exibiam as seguintes características:

Localização – 4 tumores (25%) localizavam-se no terço proximal, 7 (43,8%) no terço médio e 5 (31,2%) no terço distal.

Dimensão – 4 tumores (25%) tinham menos que 5cm e 12 (75%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 8 tumores (50%) eram de tipo intestinal e 8 (50%) de tipo difuso ou misto

Destes 16 casos, 15 (93,8%) acompanhavam-se de metaplasia intestinal.

Invasão em profundidade T – 3 tumores (18,8%) eram T1, 1 (6,3%) T2, 5 (31,3%) T3 e 7 (43,8%) T4.

Em 12 dos 16 tumores verificou-se **metastização ganglionar** (75%).

Considerando a Classificação UICC, dos 16 tumores, 4 (25%) eram N0, 3 (18,8%) N1, 5 (31,2%) N2 e 4 (25%) N3.

Considerando a Classificação Japonesa, dos 16 tumores, 4 (25%) eram N0, 2 (12,5%) N1, 7 (43,8%) N2, 2 (12,5%) N3 e 1 (6,3%) N4.

Verificou-se que 10 (62,5%) invadiam as cadeias ganglionares distais.

No que se refere ao estadiamento TNM verificou-se que 4 tumores (25%) se encontravam em Estadio I, 4 (25%) em Estadio III e 8 (50%) em estadio IV e nenhum em estadio II.

b.2) Em 34 casos (68%) não se verificou a presença de Hp nas peças cirúrgicas – Hp (-).

Estudando as características dos tumores Hp(-) verifica-se que:

Localização – 9 tumores (26,5%) localizavam-se no terço proximal, 10 (29,4%) no terço médio e 15 (44,1%) no terço distal.

Dimensão – 14 tumores (41,2%) tinham menos que 5cm e 20 (58,8%) 5cm ou mais.

Tipo histológico - 19 tumores (55,8%) eram de tipo intestinal e 15 (44,1%) de tipo difuso ou misto.

Destes 34 casos, 20 (58,8%) acompanhavam-se de metaplasia intestinal.

Invasão em profundidade T – 6 tumores (17,6%) eram T1, 6 (17,6%) T2, 8 (23,5%) T3 e 14 (41,2%) T4.

Em 22 dos 34 tumores verificou-se **metastização ganglionar** (64,7%).

Considerando a Classificação UICC, dos 34 tumores, 12 (35,3%) eram N0, 11 (32,3%) N1, 4 (11,8%) N2 e 7 (20,6%) N3.

Considerando a Classificação Japonesa, verificou-se que 12 tumores (35,3%) eram N0, 8 (23,5%) N1, 6 (17,6%) N2, 6 (17,6%) N3 e 2 (5,9%) N4.

Verificou-se que 14 (41%) invadiam as cadeias ganglionares distais.

Quanto ao estadiamento TNM, verificámos que 11 tumores (32,4%) se encontravam no estadio I, 3 (8,8%) no estadio II, 4 (11,8%) no estadio III e 16 (47%) no estadio IV.

Agregando os 26 tumores N0+N1, encontrámos 6 (23%) tumores Hp(+) e 20 (77%) tumores Hp(-).

<b>HELICOBACTER PYLORI</b> Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>Hp (-)</b> <i>n</i> = 34	12	11	3	8	8	6	8
<b>Hp (+)</b> <i>n</i> = 16	4	4	4	4	2	7	3
<b>Total</b> <i>n</i> =50	16	15	7	12	10	13	11

**Quadro 14 – Relação da infecção por Hp com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)**

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	<b>Total</b>
<b>Hp (-)</b>	20 (58,8%)	14 (41,2%)	34
<b>Hp (+)</b>	6 (37,5%)	10 (62,5%)	16
<b>Total</b>	26	24	50

**Quadro14.a – Relação da infecção por Hp com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)**

Verificámos que os tumores Hp(-) poupavam as cadeias ganglionares distais em 58,8% dos casos e invadiam estas cadeias em 41,2% dos casos. Os tumores Hp(+) poupavam as cadeias ganglionares distais em 37,5% dos casos e invadiam estas cadeias em 62,5% dos casos.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtivemos um valor  $p = 0.227$  (sem significado estatístico).

### c) METAPLASIA INTESTINAL

O estudo da mucosa não neoplásica revelou que 35 tumores (70%) se acompanhavam de metaplasia intestinal (MI+), a qual não se verificou em 15 (30%).

Nos 35 tumores MI(+), 20 eram de tipo intestinal (57,1%) e 15 de tipo difuso ou misto (42,9%). Em 15 dos tumores com metaplasia intestinal (42,9%) verifica-se a presença de *Helicobacter pylori*. A **metastização ganglionar** ocorreu em 23 dos 35 tumores (65,7%), dos quais 16 (45,7%) invadiam as cadeias ganglionares distais – estação 2 ou mais distais. Em 12 tumores (34,3%) não se verificou invasão ganglionar.

Nos 15 tumores que não se acompanhavam de metaplasia intestinal MI(-), 6 eram de tipo intestinal (40%) e 9 de tipo difuso ou misto (60%).

A **metastização ganglionar** ocorreu em 11 dos 15 tumores (73,3%), dos quais 8 (53,3%) invadiam as cadeias ganglionares distais.

Em 4 tumores (26,7%) não se verificou invasão ganglionar.

Considerando a Classificação UICC, dos 35 tumores MI(+), 12 (34,3%) eram N0, 13 (37,1%) N1, 4 (11,4%) N2 e 6 (17,1%) N3.

Quanto aos 15 tumores MI(-), 4 (26,7%) eram N0, 4 (26,7%) N1, 1 (6,7%) N2 e 6 (40%) N3.

Considerando a Classificação Japonesa, dos 35 tumores MI(+), 12 (34,3%) eram N0, 7 (20%) N1, 9 (25,7%) N2, 5 (14,3%) N3 e 2 (5,7%) N4.

Quanto aos 15 tumores MI(-), 4 (26,7%) eram N0, 3 (20%) N1, 4 (26,7%) N2, 3 (20%) N3 e 1 (6,7%) N4.

Estadio TNM – Tumores MI(+): 11 tumores (31,4%) encontravam-se no estadio I, 3 (8,6%) no estadio II, 6 (17,1%) no estadio III e 15 (42,9%) no estadio IV.

Tumores MI(-): 4 tumores (26,7%) encontravam-se no estadio I, 2 (13,3%) no estadio III e 9 (60%) no estadio IV. Nenhum tumor se encontrava no estadio II.

<b>METAPLASIA INTESTINAL</b>							
Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>Metaplasia (-)</b> <i>n = 15</i>	4	4	1	6	3	4	4
<b>Metaplasia (+)</b> <i>n = 35</i>	12	13	4	6	7	9	7
<b>Total</b> <i>n=50</i>	16	17	5	12	10	13	11

**Quadro 15 – Relação da metaplasia intestinal com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)**

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	<b>Total</b>
<b>Metaplasia (-)</b>	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15
<b>Metaplasia (+)</b>	19 (54,3%)	16 (45,7%)	35
<b>Total</b>	26	24	50

**Quadro 15.a – Relação da metaplasia intestinal com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)**

Verificámos que os tumores que não apresentavam metaplasia intestinal poupavam as cadeias ganglionares distais em 46,7% dos casos e invadiam estas cadeias em 53,3% dos casos. Os tumores que apresentavam metaplasia intestinal poupavam as cadeias ganglionares distais em 54,3% dos casos e invadiam estas cadeias em 45,7% dos casos.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtemos um valor  $p = 0.76$  (sem significado estatístico).

#### d) CLASSIFICAÇÃO DE MING

De acordo com a classificação de Ming, 42 tumores eram de tipo infiltrativo (84%) e 8 de tipo expansivo (16%).

Dos 42 tumores de tipo infiltrativo, 29 (69%) apresentavam metástases ganglionares.

Dos 8 tumores de tipo expansivo, 5 (62%) apresentavam metástases ganglionares.

Os 42 tumores de tipo infiltrativo exibiam as seguintes características:

Localização – 11 (26,2%) tumores eram proximais, 14 (33,3%) localizavam-se no corpo e 17 (40,4%) no antro.

Dimensão – 15 (35,7%) tumores tinham menos que 5cm e 27 (64,3%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 19 (45,2%) tumores eram de tipo intestinal e 23 (54,8%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade – 7 (16,7%) tumores eram T1, 6 (14,3%) T2, 12 (28,6%) T3 e 17 (40,5%) T4

##### **Metastização ganglionar:**

- de acordo com a Classificação UICC – 13 (31 %) tumores eram N0, 11 (26,2%) N1, 7 (16,7%) N2 e 11 (26,2%) N3.

- de acordo com a Classificação Japonesa – 13 (31%) tumores eram N0, 8 (19%) N1, 11 (26,2%) N2, 6 (14,3%) N3 e 4 (9,5%) N4.

Estadio TNM – 12 (28,6%) tumores encontravam-se em estadio I, 3 (7,1%) em estadio II, 7 (16,7%) em estadio III e 20 (47,6%) em estadio IV.

Quanto aos 8 tumores de tipo expansivo verificou-se que:

Localização – 2 (25%) localizavam-se no terço proximal, 3 (37,5%) no corpo e 3 (37,5%) no antro.

Dimensão – 2 (25%) tinham menos que 5cm e 6 (75%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 5 (62,5%) tumores eram de tipo intestinal e 3 (37,5%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade – 2 (25%) tumores eram T1, 1 (12,5%) T2, 1 (12,5%) T3 e 4 (50%) T4.

##### **Metastização ganglionar:**

- de acordo com a Classificação UICC – 3 (37,5%) tumores eram N0, 4 (50%) N1 e 1 (12,5%) N3.

- de acordo com a Classificação Japonesa – 3 (37,5%) tumores eram N0, 2 (25%) N1, 2 (25%) N2 e 1 (12,5%) N3.

Estadio TNM – 3 (37,5%) tumores encontravam-se em estadio I, 1 (12,5%) em estadio III e 4 (50%) em estadio IV e nenhum em estadio II.

<b>CLASSIFICAÇÃO DE MING</b> Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>Infiltrativo</b> <i>n</i> = 42	13	11	7	11	8	11	10
<b>Expansivo</b> <i>n</i> = 8	3	4	0	1	2	2	1
<b>Total</b> <i>n</i> =50	16	15	7	12	10	13	11

**Quadro 16 – Relação da C. Ming com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)**

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	Total
<b>Infiltrativo</b>	21 (50%)	21 (50%)	42
<b>Expansivo</b>	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8
<b>Total</b>	26	24	50

**Quadro 16.a – Relação da C. Ming com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)**

Verificámos que os tumores de tipo infiltrativo distribuíam-se igualmente entre os que invadiam as cadeias distais (50%) e os que poupavam estas cadeias (50%).

Os tumores de tipo expansivo, em 62,5% dos casos poupavam as cadeias distais e invadiam-nas em 37,5% dos casos.

Aplicando o Teste Exacto de Fischer obtivemos um valor  $p = 0.704$  (sem significado estatístico).

#### e) TIPOS HISTOLÓGICOS – Classificação de Lauren

De acordo com a Classificação de Lauren, 25 tumores eram do tipo intestinal (50%), 21 do tipo difuso (42%) e 4 mistos (8%).

17 tumores apresentavam células em anel-de-sinete (34%). Este tipo de células apresentava-se em 13 dos 21 tumores difusos (61,9%) e em 4 dos 4 tumores mistos (100%).

No que respeita à invasão em profundidade da parede gástrica, nos 25 tumores de tipo intestinal encontramos 7 tumores T1 (28%), 4 tumores T2 (16%), 6 tumores T3 (24%) e 8 tumores T4 (32%).

Nos 25 tumores de tipo difuso ou misto encontramos 2 tumores T1 (8%), 3 tumores T2 (12%), 7 tumores T3 (28%) e 13 tumores T4 (52%).

No que se refere à **metastização ganglionar**, verificou-se em 16 dos 25 tumores de tipo intestinal (64%) e em 18 dos 25 tumores de tipo difuso ou misto (72%).

Aplicando a Classificação UICC aos 25 tumores de tipo intestinal, 8 eram N0 (32%), 9 eram N1 (36%), 4 eram N2 (16%) e 4 eram N3 (16%).



Por outro lado, nos 25 tumores de tipo difuso ou misto, 8 eram N0 (32%), 6 eram N1 (24%), 3 eram N2 (12%) e 8 eram N3 (32%).

Considerando a Classificação Japonesa, quanto aos 25 tumores de tipo intestinal, 8 eram N0 (32%), 4 eram N1 (16%), 8 eram N2 (32%) e 5 eram N3 ou N4 (20%).

No que respeita aos tumores de tipo difuso ou misto, 8 eram N0 (32%), 6 eram N1 (24%), 5 eram N2 (20%) e 6 eram N3 ou N4 (24%).

Quanto ao Estadio TNM, nos tumores de tipo intestinal, 11 encontravam-se no estadio I (44%), 2 no estadio III-a (8%), três no estadio III-b (12%) e 9 no estadio IV (36%) e nenhum no estadio II.

Nos tumores de tipo difuso ou misto, 4 encontravam-se no estadio I (16%), 3 no estadio II (12%), 3 no estadio III-a (12%) e 15 (60%) no estadio IV.

<b>CLASSIFICAÇÃO DE LAUREN</b>							
Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>Intestinal</b> <i>n = 25</i>	8	9	4	4	4	8	5
<b>Difuso/Misto</b> <i>n = 25</i>	8	6	3	8	6	5	6
<b>Total</b> <i>n=50</i>	16	15	7	12	10	13	11

**Quadro 17 – Relação da C. Lauren com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)**

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	<b>Total</b>
<b>Intestinal</b>	12 (48%)	13 (52%)	25
<b>Difuso / Misto</b>	14 (56%)	11 (44%)	25
<b>Total</b>	26	24	50

**Quadro 17.a – Relação da C. Lauren com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)**

Verificámos que os tumores de tipo intestinal poupavam as cadeias ganglionares distais em 48% dos casos e invadiam estas cadeias em 52% dos casos. Os tumores de tipo difuso ou misto poupavam as cadeias ganglionares distais em 56% dos casos e invadiam estas cadeias em 44% dos casos.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtemos o valor  $p = 0.571$  (sem significado estatístico)

#### f) NÍVEL DE INVASÃO EM PROFUNDIDADE - Estadio T (UICC)

Dos cinquenta doentes estudados, 9 encontravam-se no nível T 1 (18%), 7 no nível T 2 (14%), 13 no nível T 3 (26%) e 21 no nível T 4 (42%).

No nível T1 - 2 tumores eram do tipo difuso ou misto (22,2%) e 7 do tipo intestinal (77,8%).

No nível T2 - 3 tumores eram do tipo difuso ou misto (42,9%) e 4 do tipo intestinal (57,1%).

No nível T3 - 7 tumores eram do tipo difuso (53,8%) e 6 do tipo intestinal (46,1%).

No nível T4 - 13 tumores eram do tipo difuso ou misto (61,9%) e 8 do tipo intestinal (38,1%).

No que se refere à **metastização ganglionar**, verificou-se em 2 (22,2%) dos 9 tumores T1, em 1 (14,3%) dos 7 tumores T2, em 11 (84,6%) dos 13 tumores T3 e em 20 (95,2%) dos 21 tumores T4.

Aplicando a Classificação UICC, verificámos que nos 9 tumores T1, 7 (77,8%) eram N0, 2 (22,2%) eram N1 e não existia nenhum tumor N2 ou N3.

Nos 7 tumores T2, 6 (85,7%) eram N0, 1 (14,3%) N1 e não existia nenhum tumor N2 ou N3.

Nos 13 tumores T3, 2 (15,4%) eram N0, 4 (30,8%) N1, 3 (23%) N2 e 4 (30,8%) N3.

Nos 21 tumores T4, 1 (4,8%) eram N0, 8 (38,1%) N1, 4 (19%) N2 e 8 (38,1%) N3.

Considerando a Classificação Japonesa, verificámos que nos 9 tumores T1, 7 (77,8%) eram N0, 1 (11,1%) N1, 1 (11,1%) N3 e nenhum N2 ou N4.

Nos 7 tumores T2, 6 (85,7%) eram N0, 1 (14,3%) N1 e nenhum era N2, N3 ou N4.

Nos 13 tumores T3, 2 (15,4%) eram N0, 2 (15,4%) N1, 6 (46,2%) N2, 3 (23,1%) N3 e nenhum era N4.

Nos 21 tumores T4, 1 (4,8%) era N0, 6 (28,6%) N1, 7 (33,3%) N2, 3 (14,3%) N3 e 4 (19%) N4.

Agregando os 16 tumores T1+T2, verificámos que 13 eram N0 (81,2%), 2 eram N1 (12,5%) e 1 era N3 (6,3%).

Agregando os 34 tumores T3+T4, verificámos que 3 eram N0 (8,8%), 8 eram N1 (23,5%), 13 eram N2 (38,2%) e 10 eram N3 ou N4 (29,4%).

No que se refere ao estadio TNM verificámos-se que todos os tumores T1 estavam no estadio I. Quanto aos tumores T2, 6 estavam no estadio I (85,7%) e 1 no estadio II (14,3%). Quanto aos tumores T3, 2 estavam no estadio II (15,4%), 7 no estadio III (53,8%) e 4 no estadio IV (30,8%). Quanto aos tumores T4, 1 estava no estadio III (4,8%) e 20 no estadio IV (95,2%).

<b>INVASÃO EM PROFUNDIDADE – T</b>							
Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>T1</b> <i>n = 9</i>	7	2	0	0	1	0	1
<b>T2</b> <i>n = 7</i>	6	1	0	0	1	0	0
<b>T3</b> <i>n = 13</i>	2	4	3	4	2	6	3
<b>T4</b> <i>n = 21</i>	1	8	4	8	6	7	7
<b>Total</b> <i>n=50</i>	16	15	7	12	10	13	11

**Quadro 18 – Relação da invasão da parede gástrica com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)**

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	<b>Total</b>
<b>T1 / T2</b>	15 (93,8%)	1 (6,2%)	16
<b>T3 / T4</b>	11 (32,4%)	23 (67,6%)	34
<b>Total</b>	26	24	50

**Quadro 18.a – Relação da invasão da parede com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)**

Verificámos que o conjunto dos tumores T1+T2 poupava as cadeias ganglionares distais em 93,8% dos casos e invadia estas cadeias em 6,2% dos casos. O conjunto dos tumores T3+T4 poupava as cadeias ganglionares distais em 32,4% dos casos e invadia estas cadeias em 67,6% dos casos.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtivemos o valor  $p < 0.001$  (com significado estatístico)  
 Sensibilidade = 95,8%  
 Especificidade = 57,7%  
 Valor Preditivo Negativo = 93,8%  
 Valor Preditivo Positivo = 67,6%

### g) METÁSTASES À DISTÂNCIA

Embora não seja objectivo desta investigação, de modo a poder estadiar os tumores e aferir os parâmetros estudados ao estadio TNM, tornou-se necessário verificar as situações que se acompanhavam de metastização noutros órgãos.

Não considerando a carcinomatose peritoneal, as metástases noutros órgãos verificaram-se em 6 casos (12%).

Os tumores metastizados apresentavam as seguintes características:

a)Localização: 3 tumores localizavam-se no terço proximal, 2 no terço médio e 1 no terço distal.

b)Dimensão: 1 tumor tinha menos que 5cm e 5 tumores tinham 5cm ou mais.

c)Tipos de Borrmann: 1 tumor era ulcerado e 5 eram infiltrativos.

d)Tipos histológicos: 1 tumor era de tipo intestinal e 5 eram de tipo difuso ou misto.

e)Invasão em profundidade T: 1 tumor era T3 e 5 eram T4. Nenhum tumor era T1 ou T2.

f)**Metastização ganglionar:**

Classificação UICC – 1 tumor era N1 e 5 eram N3. Nenhum tumor era N0 ou N2.

Classificação Japonesa –1 tumor era N1, 1 era N2, 1 era N3 e 3 eram N4. Nenhum tumor era N0.

### h) CLASSIFICAÇÃO TNM

Embora não seja objectivo desta investigação, fizemos a avliação do Estadio TNM, de modo a podermos relacionar os parâmetros em estudo com o estadio. Conjugando as características da invasão da parede gástrica, com o número de gânglios metastizados e com as metástases à distância, obtivemos a seguinte distribuição para o estadiamento TNM:

<b>ESTADIO TNM</b>
Estadio I – 15 casos
Estadio II – 3 casos
Estadio III – 8 casos
Estadio IV – 24 casos

**Quadro 19 – Distribuição por estadios**

### IV.8.3. PARÂMETROS ONCOBIOLÓGICOS

#### a) MARCADORES TUMORAIS SÉRICOS CONVENCIONAIS

Para o presente estudo seleccionaram-se os marcadores **CEA**, **CA19.9** e **CA72.4**.

Obtiveram-se registos em 34 doentes (68%). Destes 34 doentes, 12 (35,3%) apresentavam elevação de pelo menos um marcador tumoral, 4 (11,8%) elevação de dois e 1 doente (2,9%) elevação de três marcadores.

O **CEA** foi registado em 31 doentes. Destes 31 doentes, apenas 4 (12,9%) apresentavam níveis superiores ao normal.

O **CA 19.9** foi registado em 27 doentes. Encontrava-se elevado em 8 (29,6%).

O **CA 72.4** foi registado em 19 doentes e encontrava-se elevado em 6 (31,6%).

a.1) Os 4 tumores que se acompanhavam de elevação do **CEA**, exibiam as seguintes características:

Localização – 1 tumor localizava-se no antro, dois no corpo e 1 no terço proximal.

Dimensão – 1 tumor tinha menos que 5cm e 3 tumores tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 1 tumor era de tipo intestinal e 3 de tipo difuso ou misto.

Nível T – 1 tumor era T3 e três eram T4. Nenhum era T1 ou T2.

Grau N UICC – 2 tumores eram N2 e 2 eram N3. Nenhum era N0 ou N1.

Grau N Japonês – 2 tumores eram N2 e 2 eram N4. Nenhum era N0 ou N1.

Estadio TNM – todos estavam em estadio IV.

a.2) Os 8 tumores que se acompanhavam de elevação do **CA 19.9** exibiam as seguintes características:

Localização – 4 tumores localizavam-se no antro, 2 no corpo e 2 no terço proximal.

Dimensão – todos tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 6 tumores eram de tipo intestinal e 2 de tipo difuso.

Nível T – 1 tumor era T3 e 7 eram T4. Nenhum era T1 ou T2.

Grau N UICC – 1 tumor era N1, 3 eram N2 e 4 eram N3. Nenhum tumor era N0.

Grau N Japonês – 5 tumores eram N2, 1 era N3 e 2 eram N4. Nenhum era N0 ou N1.

Estadio TNM - 1 tumor estava no estadio III e 7 estavam no estadio IV. Nenhum estava no Estadio I ou II.

a.3) Os 6 tumores que se acompanham de elevação do **CA 72.4**, exibiam as seguintes características:

Localização – 2 tumores localizavam-se no antro, 2 no corpo e 2 no terço proximal.

Dimensão – 2 tinham menos que 5cm e 4 tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 3 tumores eram de tipo intestinal e 3 de tipo difuso ou misto.

Nível T – 1 tumor era T2, 1 era T3 e 4 eram T4. Nenhum era T1.

Grau N UICC – 1 tumor era N0, 2 eram N2 e 3 eram N3.

Grau N Japonês – 1 tumor era N0, 2 eram N2, 1 era N3 e 2 eram N4.

Estadio TNM – 1 tumor estava no Estadio I e 5 no estadio IV

a.4) Agregando os três marcadores considerados (**CEA**, **CA 19.9** e **CA 72.4**) verificámos que 12 tumores (35,3%) tinham pelo menos um marcador elevado.

Analisando os 12 tumores que se acompanhavam de marcadores elevados verificámos as seguintes características:

Localização – 3 tumores (25%) localizavam-se no terço proximal, 3 (25%) no terço médio e 6 (50%) no terço distal.

Dimensão- 2 tumores (16,7%) com menos que 5cm e 10 (83,3%) com 5cm ou mais.

Tipos histológicos – 8 tumores (66,7%) eram de tipo intestinal e 4 (33,3%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade – 1 tumor era T2 (8,3%), 2 (16,7%) eram T3 e 9 (75%) eram T4. Nenhum

tumor era T1.

Dos 12 tumores com pelo menos um marcador elevado, 11 (91,7%) apresentavam **metastização ganglionar**.

Considerando a Classificação UICC, 1 tumor era N0 (8,3%), 1 tumor N1 (8,3%), 4 tumores N2 (33,3%) e 6 tumores (50%) N3.

Considerando a Classificação Japonesa, 1 tumor era N0 (8,3%), 6 tumores N2 (50%) e 5 tumores N3 ou N4 (41,6%). Nenhum tumor era N1.

Pelo contrário, nos 22 tumores com marcadores normais, 9 (49,9%) apresentavam **metastização ganglionar**.

Considerando a Classificação UICC, 13 tumores eram N0 (59%), 6 tumores N1 (27,3%) e 3 tumores N3 (13,6%). Nenhum tumor era N2

Considerando a Classificação Japonesa, 13 tumores eram N0 (59%), 3 tumores N1 (13,6%), 4 tumores N2 (18,2%) e 2 tumores N3 ou N4 (9%).

Quanto ao estadió TNM, nos tumores com marcadores elevados verificámos que 1 tumor (8,3%) se encontrava no estadió I, 1 tumor (8,3%) no estadió III e 10 tumores (83,3%) no estadió IV. Nenhum tumor se encontrava no estadió II.

<b>MARCADORES TUMORAIS – (CEA / CA 19.9 / CA 72.4)</b>							
Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>Marcadores Normais</b> <i>n = 22</i>	13	6	0	3	3	4	2
<b>Marcadores Elevados</b> <i>n = 12</i>	1	1	4	6	0	6	5
<b>Total</b> <i>n=34</i>	14	7	4	9	3	10	7

**Quadro 20 – Relação dos níveis de marcadores tumorais com os estadios N (C.UICC e C.Japonesa)**

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	<b>Total</b>
<b>Marcadores norm.</b>	16 (72,7%)	6 (27,3%)	22
<b>Marcadores elevad.</b>	1 (8,3%)	11 (91,7%)	12
<b>Total</b>	17	17	34

**Quadro 20.a – Relação dos níveis de marcadores tumorais com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)**

Verificámos que os tumores com níveis séricos de marcadores normais poupavam as cadeias ganglionares distais em 72,7% dos casos e invadiam estas cadeias em 27,3% dos casos. Os tumores com níveis de marcadores elevados poupavam as cadeias ganglionares distais em 8,3% dos casos e invadiam estas cadeias em 91,7% dos casos.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtivemos um valor  $p < 0.001$  (com significado estatístico)  
Sensibilidade = 64,7%  
Especificidade = 94,1%  
Valor Preditivo Positivo = 91,7%  
Valor Preditivo Negativo = 72,7%

## b) MARCADORES MOLECULARES

De acordo com a revisão da literatura apresentada e com os objectivos da investigação, seleccionámos para o estudo os seguintes marcadores – Ki-67, p53, Caderina-E, c-erb-B2 e Instabilidade de Microssatélites.

### b.1) Ki-67 - (Fig. 2)

Arbitrariamente dividimos o índice proliferativo em três níveis de expressão de Ki-67:

- Tumores com expressão inferior a 50%, com 10 casos (20%).
- Tumores com expressão entre 50% e 75%, com 13 casos (26%).
- Tumores com expressão superior a 75%, com 27 casos (54%).

b.1.1)- Analisando os 10 tumores (20% da amostra) com expressão de Ki-67 inferior a 50%, observámos as seguintes características:

Localização – 5 tumores (50%) localizavam-se no terço proximal; 3 tumores (30%) no terço médio; 2 tumores (20%) no terço distal.

Dimensão – 3 tumores (30%) tinham menos que 5cm e 7 (70%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 8 tumores (80%) eram de tipo intestinal e 2 (20%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade T – 3 tumores (30%) eram T1; 1 tumor (10%) T2; 3 tumores (30%) T3 ; 3 tumores (30%) T4.

**Metastização ganglionar** – Classificação UICC – 3 tumores (30%) eram N0; 3 tumores (30%) N1; 4 tumores (40%) N3. Nenhum tumor era N2;

Classificação Japonesa – 3 tumores (30%) eram N0; 3 tumores (30%) N1; 1 tumor (10%) N2; 1 tumor (10%) N3; 2 tumores (20%) N4.

Estadio TNM – 3 tumores (30%) encontravam-se em estadio I; 2 tumores (20%) em estadio II; 5 tumores (50%) em estadio IV. Nenhum tumor se encontrava em estadio III.

b.1.2)- Analisando os 13 tumores (26%) com índice proliferativo entre 50% e 74% observámos as seguintes características:

Localização – 3 tumores (23,1%) localizavam-se no terço proximal; 3 tumores (23,1%) no corpo; 7 tumores (53,8%) no antro.

Dimensão – 6 tumores (46,2%) tinham menos que 5cm; 7 tumores (53,8%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 3 tumores (23,1%) eram de tipo intestinal e 10 tumores (76,9%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade T – 2 tumores (15,4%) eram T1; 2 tumores (15,4%) T2; 4 tumores (30,8%) T3; 5 tumores (38,5%) T4.

**Metastização ganglionar** – Classificação UICC – 5 tumores (38,5%) eram N0; 3 tumores (23,1%) N1; 3 tumores (23,1%) N2; 2 tumores (15,4%) N3.

Classificação Japonesa – 5 tumores (38,5%) eram N0; 2 tumores (15,4%) N1; 4 tumores (30,8%) N2; 2 tumores (15,4%) N3; nenhum tumor era N4.

Estadio TNM – 4 tumores (30,8%) encontravam-se em estadio I; 4 tumores (30,8%) em estadio III; 5 tumores (38,5%) em estadio IV. Nenhum tumor estava em estadio II

b.1.3)- Analisando os 27 tumores (54%) com índice proliferativo igual ou superior a 75% observámos as seguintes características:

Localização – 5 tumores (18,5%) localizavam-se no terço proximal; 11 tumores (40,7%) no corpo; 11 tumores (40,7%) no antro.

Dimensão – 9 tumores (33,3%) tinham menos que 5cm; 18 tumores (66,7%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 19 tumores (70,4%) eram de tipo intestinal e 8 tumores (29,6%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade T – 4 tumores (14,8%) eram T1; 4 tumores (14,8%) T2; 6 tumores (22,2%) T3; 13 tumores (48,1%) T4.

**Metastização ganglionar** – Classificação UICC – 8 tumores (29,6%) eram N0; 9 tumores (33,3%) N1; 4 tumores (14,8%) N2; 6 tumores (22,2%) N3.

Classificação Japonesa – 8 tumores (29,6%) eram N0; 5 tumores (18,5%) N1; 8 tumores (29,6%) N2; 4 tumores (14,8%) N3; 2 tumores (7,4%) N4.

Estadio TNM – 8 tumores (29,6%) encontravam-se em estadio I; 1 tumor (3,7%) em estadio II; 4 tumores (14,8%) em estadio III; 14 tumores (51,9%) em estadio IV.

<b>Ki-67</b> Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>Ki 67 &lt; 50</b> <i>n</i> = 10	3	3	0	4	3	1	3
<b>Ki 67 [50 – 75]</b> <i>n</i> = 13	5	3	3	2	2	4	2
<b>Ki 67 ≥ 75</b> <i>n</i> = 27	8	9	4	6	5	8	6

Quadro 21 – Relação de Ki-67 com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	Total
<b>Ki-67 &lt; 50</b>	6 (60%)	4 (40%)	10
<b>Ki-67 [50 - 74]</b>	7 (53,8%)	6 (46,2%)	13
<b>Ki-67 &gt; 75</b>	13 (48,1%)	14 (51,9%)	27
<b>Total</b>	26	24	50

Quadro 21.a – Relação de Ki-67 com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)



Verificámos que os tumores com expressão de Ki-67 inferior a 50% poupavam as cadeias ganglionares distais em 60% dos casos e invadiam estas cadeias em 40% dos casos. Os tumores com expressão de Ki-67 entre 50% e 74% poupavam as cadeias ganglionares distais em 53,8% dos casos e invadiam estas cadeias em 46,2% dos casos. Os tumores com expressão igual ou superior a 75% poupavam as cadeias distais em 48,1% dos casos e invadiam estas cadeias em 51,9% dos casos.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtivemos um valor  $p = 0.805$  (sem significado estatístico).

## b.2) p53 - (Fig. 3)

No estudo da expressão de p53 tentámos definir limiares de agrupamentos numericamente expressivos.

Para isso, arbitrariamente dividimos os tumores em três escalões, relativamente à expressão de p53:

-Tumores em que não se verificou expressão de p53, ou seja, tumores p53(-), com 21 casos (42%).

-Tumores em que se verificou expressão de p53, ou seja, tumores p53(+), com 29 casos (58%).

-No total dos 29 tumores que manifestaram expressão de p53, analisámos em separado o sub-grupo dos tumores com expressão de p53 superior a 15%, com 15 casos (30%).

b.2.1) Os 21 tumores (42%) em que não se observou expressão de p53 (p53-) exibiam as seguintes características:

Localização – 8 tumores (38,1%) localizavam-se no antro, 9 (42,9%) no corpo e 4 (19%) no terço proximal.

Dimensão – 9 tumores (42,9%) tinham menos que 5cm, e os restantes 12 (57,1%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 8 tumores (38,1%) eram de tipo intestinal e 13 (61,9%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade T – 6 tumores (28,6%) eram T1, 2 (9,5%) T2, 7 (33,3%) T3 e 6 (28,6%) T4.

### **Metastização ganglionar:**

Classificação UICC – 9 tumores (42,9%) eram N0, 7 (33,3%) N1, 1 (4,8%) N2 e 4 (19%) N3.

Classificação Japonesa – 9 tumores (42,9%) eram N0, 6 (28,6%) N1, 3 (14,3%) N2 e 3 (14,3%) N3 ou N4.

Estadio TNM – 8 tumores (38,1%) encontravam-se em estadio I, 1 (4,8%) em estadio II, 4 (19%) em estadio III e 8 (38,1%) em estadio IV.

b.2.2) Os 29 tumores (58%) em que se observou expressão de p53 ou seja, p53(+), exibiam as seguintes características:

Localização – 12 tumores (41,4%) localizavam-se no antro, 9 (31%) no corpo e 8 (27,6%) no terço proximal.

Dimensão – 8 tumores (27,6%) tinham menos que 5cm, enquanto 21 (72,4%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 16 tumores (55,2%) eram de tipo intestinal enquanto 13 (44,8%) eram de tipo difuso.

Invasão em profundidade T- 3 tumores (10,3%) eram T1, 5 (17,2%) T2, 6 (20,7%) T3 e 15 (51,7%) T4.

### **Metastização ganglionar:**

Classificação UICC – 7 tumores (24,1%) eram N0, 8 (27,6%) N1, 6 (20,7%) N2 e 8 (27,6%) N3.

Classificação Japonesa – 7 tumores (24,1%) eram N0, 4 (13,8%) N1, 10 (34,5%) N2 e 8 (27,6%) N3 ou N4.

Estadio TNM – 7 tumores (24,1%) encontravam-se em estadio I, 2 (6,9%) em estadio II, 5 (17,2%) em estadio III e 15 (51,7%) em estadio IV.

b.2.3) Os 15 tumores (30%) com expressão de p53 superior a 15% exibiam as seguintes características: Localização – 8 tumores (53,3%) localizavam-se no antro, 2 (13,3%) no corpo e 5 (33,3%) no terço proximal.

Dimensão – 6 tumores (40%) tinham menos que 5cm e 9 (60%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 9 tumores (60%) eram de tipo intestinal e 6 (40%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade T – 2 tumores (13,3%) eram T1, 3 (20%) T2, 2 (13,3%) T3 e 8 (53,3%) T4.

#### Metastização ganglionar:

Classificação UICC – 4 tumores (26,7%) eram N0, 3 (20%) N1, 3 (20%) N2 e 5 (33,3%) N3.

Classificação Japonesa – 4 tumores (26,7%) eram N0, 1 (6,7%) N1, 5 (33,3%) N2 e 5 (33,3%) N3 ou N4.

Estadio TNM – 5 tumores (33,3%) estavam em estadio I, 1 (6,7%) em estadio III e 9 (60%) em estadio IV. Nenhum estava em estadio II.

<b>p53</b> Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>p53 (-)</b> <i>n</i> = 21	9	7	1	4	6	3	3
<b>p53 (+)</b> <i>n</i> = 29	7	8	6	8	4	10	8
<b>Total</b> <i>n</i> =50	16	15	7	12	10	13	11
<b>p53 &gt; 15%</b> <i>n</i> = 15	4	3	3	5	1	5	5

Quadro 22 – Relação de p53 com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	<b>Total</b>
<b>p53 (-)</b>	15 (71,4%)	6 (28,6%)	21
<b>p53 (+)</b>	11 (37,9%)	18 (62,1%)	29
<b>Total</b>	26	24	50
<b>p53 &gt; 15%</b>	5 (33,3%)	10 (66,7%)	15

Quadro 22.a – Relação de p53 com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)

Verificámos que os tumores p53(-) poupavam as cadeias ganglionares distais em 71,4% dos casos e invadiam estas cadeias em 28,6% dos casos. Os tumores p53(+) poupavam as cadeias ganglionares distais em 37,9% dos casos e invadiam estas cadeias em 62,1% dos casos.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtivemos um valor  $p = 0.019$  (com significado estatístico)  
Sensibilidade = 75%  
Especificidade = 57,7%  
Valor Preditivo Positivo = 62,1%  
Valor Preditivo Negativo = 71,4%

Quando considerámos o sub-grupo de tumores com expressão de p53 superior a 15%, verificámos que 33,3% poupavam as cadeias ganglionares distais, enquanto 66,7% dos tumores invadiam estas cadeias.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtivemos um valor  $p = 0.084$  (sem significado estatístico)

### b.3) CADERINA-E - (Fig. 4)

Embora a caderina-E também se possa avaliar em termos quantitativos, adoptámos a classificação proposta por Jawhari et al (1997), que divide a expressão de caderina-E em normal ou anormal, considerando anormal quando não se verifica expressão de caderina-E ou quando a expressão é citoplasmática ou heterogénea no tumor.

Foram estudados 47 casos do total de 50. A expressão de Caderina-E foi normal em 13 casos (27,7%) e anormal em 34 casos (72,3%).

b.3.1) – Os 13 tumores com expressão de caderina-E normal apresentavam as seguintes características:  
Localização – 6 tumores (46,2%) localizavam-se no terço distal, 5 (38,5%) no terço médio e 2 (15,4%) no terço proximal.

Dimensão – 7 tumores (53,8%) tinham menos que 5cm e 6 (46,2%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 10 tumores (76,9%) eram de tipo intestinal e 3 (23,1%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade T – 5 tumores (38,5%) eram T1, 3 (23,1%) T2, 3 (23,1%) T3 e 2 (15,4%) T4.

#### **Metastização ganglionar**

Classificação UICC – 6 tumores (46,1%) eram N0, 3 (23,1%) N1, 2 (15,4%) N2 e 2 (15,4%) N3.

Classificação Japonesa – 6 tumores (46,1%) eram N0, 1 (7,7%) N1, 2 (15,4%) N2, 3 (23,1%) N3 e 1 (7,7%) N4.

Estadio TNM – 8 tumores (61,5%) encontravam-se em estadio I, 3 (23%) em estadio III e 2 (15,3%) em estadio IV. Nenhum se encontrava em estadio II.

b.3.2) – Os 34 tumores com expressão anormal de caderina-E apresentavam as seguintes características:  
Localização – 14 tumores (41,2%) localizavam-se no terço distal, 11 (32,4%) no terço médio e 9 (26,5%) no terço proximal.

Dimensão – 8 tumores (23,5%) tinham menos que 5cm e 26 (76,5%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 14 tumores (41,2%) eram de tipo intestinal e 20 (58,8%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade T – 3 tumores (8,8%) eram T1, 3 (8,8%) T2, 10 (29,4%) T3 e 18 (52,9%) T4.

### Metastização ganglionar

Classificação UICC – 8 tumores (23,5%) eram N0, 12 (35,3%) N1, 4 (11,8%) N2 e 10 (29,4%) N3. Classificação Japonesa – 8 tumores (23,5%) eram N0, 9 (26,5%) N1, 10 (29,4%) N2, 4 (11,8%) N3 e 3 (8,8%) N4.

Estadio TNM – 5 tumores (14,7%) encontravam-se em estadio I, 3 (8,8%) em estadio II, 5 (14,7%) em estadio III e 21 (61,8%) em estadio IV.

<b>CADERINA-E</b> Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>Normal</b> <i>n</i> = 13	6	3	2	2	1	2	4
<b>Anormal</b> <i>n</i> = 34	8	12	4	10	9	10	7
<b>Total</b> <i>n</i> =47	14	15	6	12	10	12	11

Quadro 23 – Relação de caderina-E com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	<b>Total</b>
<b>Normal</b>	7 (53,8%)	6 (46,2%)	13
<b>Anormal</b>	17 (50%)	17 (50%)	34
<b>Total</b>	24	23	47

Quadro 23.a – Relação de caderina-E com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)

Verificámos que os tumores com expressão de caderina-E normal poupavam as cadeias ganglionares distais em 53,8% dos casos e invadiam estas cadeias em 46,2% dos casos. Os tumores com expressão de caderina-E anormal poupavam as cadeias ganglionares distais em 50% dos casos e invadiam estas cadeias em 50% dos casos.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtivemos um valor  $p = 0.815$  (sem significado estatístico).

#### b.4) c-erb-B2 - (Fig. 5)

Do total de 50 tumores, 16 (32%) apresentavam expressão membranar de c-erb-B2 (c-erb-B2 positivos).

b.4.1) Os 34 tumores nos quais não se verificava expressão de c-erb-B2 apresentavam as seguintes características:

Localização – 10 tumores (29,4%) localizavam-se no terço proximal, 13 (38,2%) no terço médio e 11 (32,4%) no terço distal.

Dimensão – 10 tumores (29,4%) tinham menos que 5cm e 24 (70,6%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 17 (50%) tumores eram de tipo intestinal e 17 (50%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade T – 6 tumores (17,6%) eram T1, 5 (14,7%) T2, 10 (29,4%) T3 e 13 (38,2%) T4.

#### **Metastização ganglionar:**

Classificação UICC – 10 tumores (29,4%) eram N0, 12 (35,3%) N1, 4 (11,8%) N2 e 8 (23,5%) N3.

Classificação Japonesa – 10 tumores (29,4%) eram N0, 8 (23,5%) N1, 9 (26,5%) N2, 6 (17,6%) N3 e 1 (2,9%) N4.

Estadio TNM – 10 tumores (29,4%) encontravam-se em estadio I, 3 (8,8%) em estadio II, 5 (14,7%) em estadio III e 16 (47%) em estadio IV.

b.4.2) Os 16 tumores que apresentavam expressão membranar de c-erb-B2 exibiam as seguintes características:

Localização – 3 tumores (18,8%) localizavam-se no terço proximal, 4 (25%) no terço médio e 9 (56,2%) no terço distal.

Dimensão – 8 tumores (50%) tinham menos que 5cm e 8 tinham 5cm ou mais (50%).

Tipo histológico – 9 tumores (56,3%) eram de tipo intestinal e 7 (43,7%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade T – 3 tumores (18,8%) eram T1, 2 (12,5%) T2, 3 (18,8%) T3 e 8 (50%) T4.

#### **Metastização ganglionar:**

Classificação UICC – 6 tumores (37,5%) eram N0, 3 (18,8%) N1, 3 (18,8%) N2 e 4 (25%) N3.

Classificação Japonesa – 6 tumores (37,5%) eram N0, 2 (12,5%) N1, 4 (25%) N2, 1 (6,3%) N3 e 3 (18,8%) N4.

Estadio TNM – 5 tumores (31,3%) encontravam-se em estadio I, 3 (18,8%) em estadio III e 8 (50%) em estadio IV. Nenhum se encontrava em estadio II.

<b>c-erb-B2</b> Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>c-erb – B<sub>2</sub> (-)</b> <i>n = 34</i>	10	12	4	8	8	9	7
<b>c-erb – B<sub>2</sub> (+)</b> <i>n = 16</i>	6	3	3	4	2	4	4
<b>Total</b> <i>n=50</i>	16	15	7	12	10	13	11

**Quadro 24 – Relação de c-erb-B2 com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)**

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	<b>Total</b>
<b>c-erb-B2 (-)</b>	18 (52,9%)	16 (47,1%)	34
<b>c-erb-B2 (+)</b>	8 (50%)	8 (50%)	16
<b>Total</b>	26	24	50

**Quadro 24.a – Relação de c-erb-B2 com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)**

Verificámos que os tumores que não apresentavam expressão de c-erb-B2 poupavam as cadeias ganglionares distais em 52,9% dos casos e invadiam estas cadeias em 47,1% dos casos. Os tumores que apresentavam expressão de c-erb-B2 poupavam as cadeias ganglionares distais em 31,2% dos casos e invadiam estas cadeias em 68,7% dos casos.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtivemos um valor  $p = 0.846$  (sem significado estatístico).

#### b.5) INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES (IMS) - (Fig. 6)

Do total de 50 tumores, foi pesquisada a IMS em 48, quer no tumor primário quer nos gânglios metastizados.

Verificou-se IMS em 6 dos 42 tumores primários (12,5%).

b.5.1) Os 6 tumores em que se verificava IMS apresentavam as seguintes características:

Localização – 1 tumor localizava-se no terço proximal, 4 no terço médio e 1 no terço distal.

Dimensão – 2 tumores tinham menos que 5cm e 4 tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 2 tumores eram de tipo intestinal e 4 de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade T – 1 tumor era T1, 1 era T3 e 4 eram T4. Nenhum era T2.

**Metastização ganglionar :**

Classificação UICC – 2 tumores eram N0, 2 eram N1, 1 tumor era N2 e 1 tumor era N3.

Classificação Japonesa – 2 tumores eram N0, 1 era N1, 3 eram N2. Nenhum era N3 ou N4.

Estadio TNM – 1 tumor encontrava-se em estadio I, 1 em estadio II e 4 em estadio IV. Nenhum se encontrava em estadio III.

Em dois casos em que no tumor primário se verificava IMS, esta não se verificava nos gânglios metastáticos.

b.5.2) Os 42 tumores em que não se verificava IMS apresentavam as seguintes características:

Localização – 11 tumores (26,2%) localizavam-se no terço proximal, 13 (30,9%) no terço médio e 18 (42,9%) no terço distal.

Dimensão – 14 tumores (33,3%) tinham menos que 5cm e 28 tumores (66,7%) tinham 5cm ou mais.

Tipo histológico – 22 tumores (52,4%) eram de tipo intestinal e 20 (47,6%) de tipo difuso ou misto.

Invasão em profundidade T – 6 tumores (14,3%) eram T1, 8 (19%) T2, 12 (28,6%) T3 e 16 (38,1%) T4.

**Metastização ganglionar:**

Classificação UICC – 12 tumores (28,6%) eram N0, 13 (30,9%) N1, 6 (14,3%) N2 e 11 (26,2%) N3.

Classificação Japonesa – 12 tumores (28,6%) eram N0, 9 (21,4%) N1, 10 (23,8%) N2, 7 (16,7%) N3 e 4 (9,5%) N4.

Estadio TNM – 12 tumores (28,6%) encontravam-se em Estadio I, 2 (4,8%) em Estadio II, 8 (19%) em Estadio III e 20 (47,6%) em Estadio IV

INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES (IMS)							
Metastização ganglionar							
	N0	Classificação UICC			Classificação Japonesa		
		N1	N2	N3	N1	N2	N3/N4
<b>Com IMS</b> <i>n = 6</i>	2	2	1	1	1	3	0
<b>Sem IMS</b> <i>n = 42</i>	12	13	6	11	9	10	11
<b>Total</b> <i>n=48</i>	14	15	7	12	10	13	11

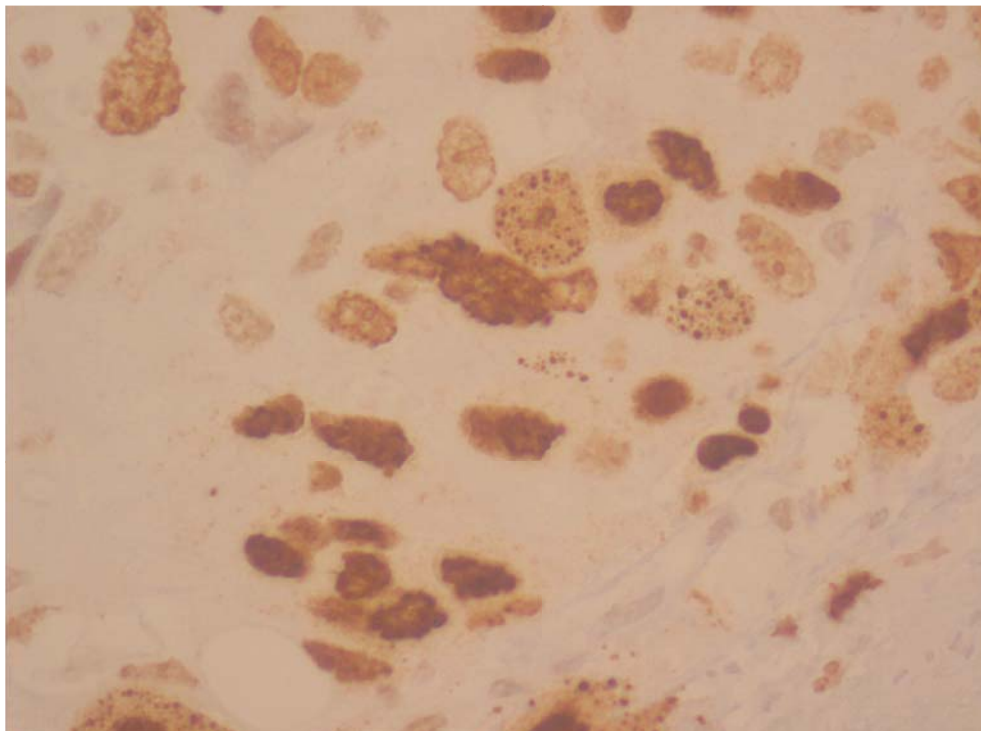
**Quadro 25 – Relação da IMS com os estadios N (C. UICC e C. Japonesa)**

	<b>N0/N1</b>	<b>N2/N3/N4</b>	<b>Total</b>
<b>Com Instabilidade</b>	3 (50%)	3 (50%)	6
<b>Sem Instabilidade</b>	21 (50%)	21 (50%)	42
<b>Total</b>	24	24	48

**Quadro 25.a – Relação da IMS com a metastização das cadeias ganglionares distais (C. Japonesa)**

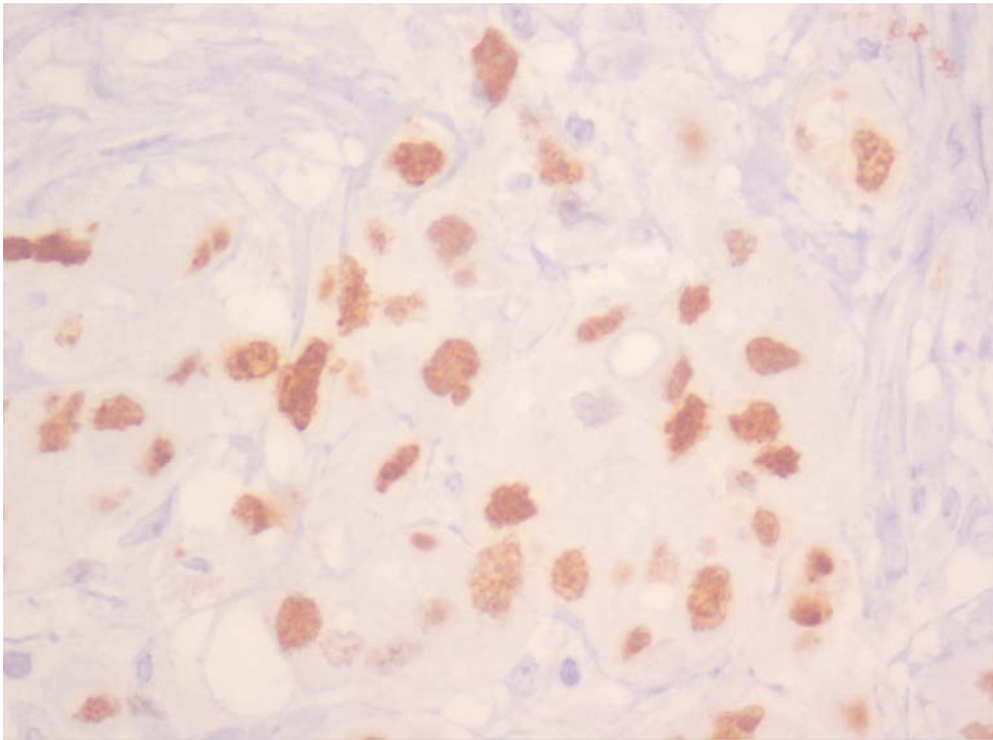
Verificámos que os tumores que apresentavam IMS poupavam as cadeias ganglionares distais em 50% dos casos e invadiam estas cadeias igualmente em 50% dos casos. Os tumores que não apresentavam IMS poupavam as cadeias ganglionares distais em 50% dos casos e invadiam estas cadeias igualmente em 50% dos casos.

Aplicando o Teste Exacto de Fischer obtivemos um valor  $p = 1.00$  (sem significado estatístico).

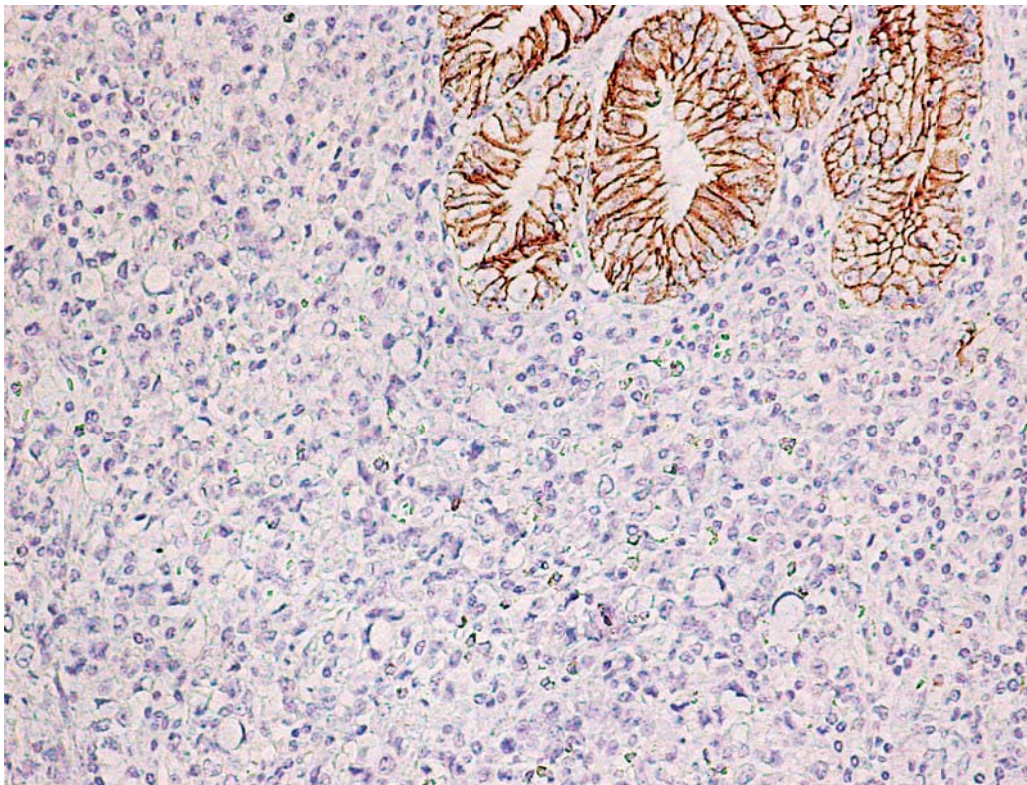


**Figura 2 – Expressão de Ki-67** (Dr<sup>a</sup> Fernanda Cabrita – CHLC)



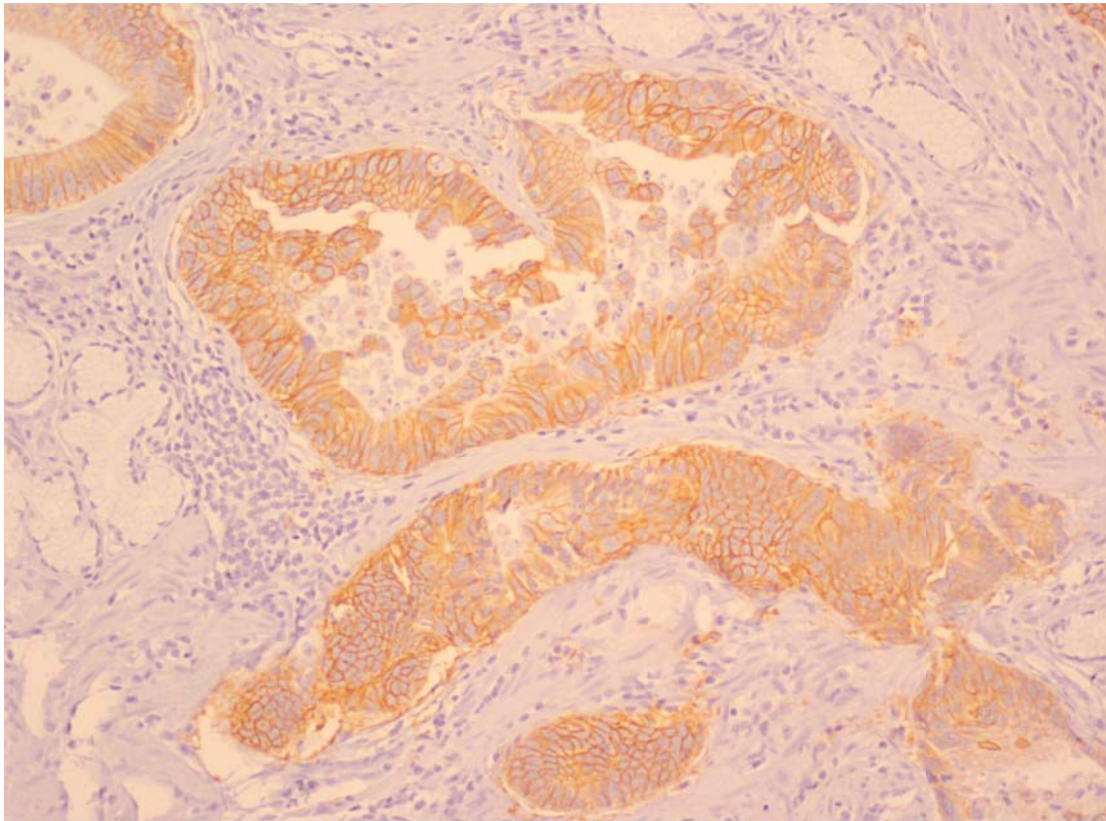


**Figura 3 – Expressão de p53** (Dr<sup>a</sup> Fernanda Cabrita – CHLC)

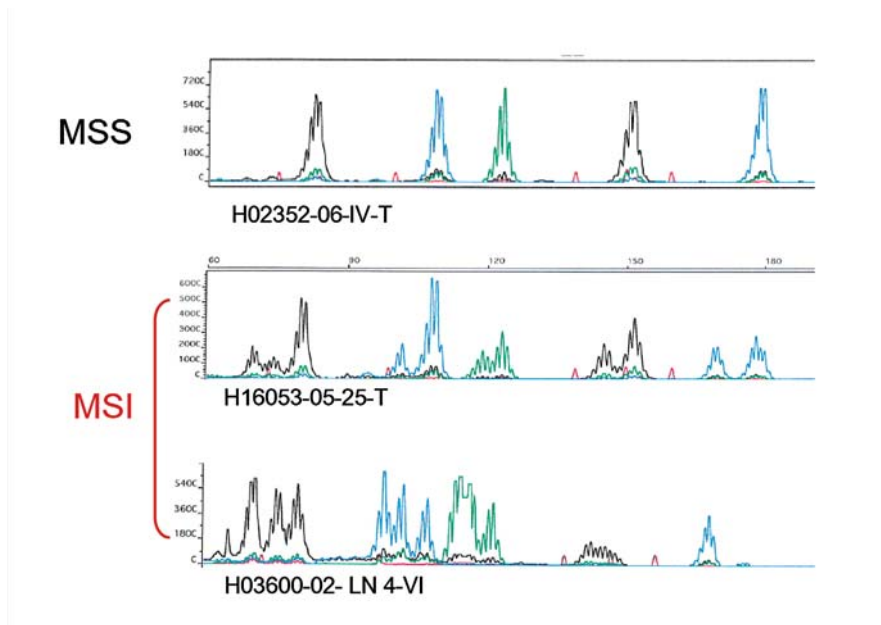


**Figura 4- Expressão de caderina-E**

Carcinoma de tipo misto. Expressão membranar no componente intestinal e ausência de expressão no componente difuso. (Prof<sup>a</sup> Fátima Carneiro – IPATIMUP)



**Figura 5 – Expressão de c-erb-B2.** Carcinoma de tipo intestinal. Expressão membranar nas células neoplásicas (Dr<sup>a</sup> Fernanda Cabrita – CHLC)



**Figura 6 – Instabilidade de Microsatélites** (Prof<sup>a</sup> Raquel Seruca – IPATIMUP  
MSS – sem Instabilidade ; MSI – com Instabilidade



**Figura 7 – Peça de gastrectomia e recipientes com as cadeias ganglionares individualizadas (caso pessoal - presente série)**

#### **IV.8.4. CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES EM FUNÇÃO DA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR (ESTÁDIOS N)**

O objectivo da presente investigação é compreender alguns dos mecanismos da metastização ganglionar. Após a apresentação dos resultados relativos à caracterização clínica, anatomo-patológica e oncobiológica dos tumores, apresentamos uma caracterização dos resultados previamente descritos em função dos estádios N. Relacionámos os parâmetros mais relevantes com as várias situações de metastização ganglionar - Estádio N, das duas classificações (UICC e Japonesa), quer isoladamente quer em agrupamentos.

Sob a forma de quadros são apresentados os parâmetros que revelaram maior relação, em termos percentuais, com as situações de metastização ganglionar – Estádios N. No entanto, alguns destes parâmetros não revelaram associação com o estágio N, com significado estatístico ( $p > 0.05$ ).

Em cada quadro, na coluna da esquerda, apresentamos os parâmetros a avaliar e o número de casos em que se verificaram.

**Na coluna central, para cada parâmetro em estudo (localização, dimensão, p53, etc), registamos o número de casos que apresentaram o parâmetro com valores de risco de estadio N mais elevados e nos quais se verificou a situação de metastização em análise (Estadio N) em relação ao número total de casos em que se verificou o parâmetro em estudo (valor preditivo, positivo ou negativo, consoante o valor de risco do parâmetro).**

**Na coluna da direita, para cada parâmetro (localização, dimensão, p53, etc), registamos o número de casos que apresentaram o parâmetro e nos quais se verificou a situação de metastização em análise (Estadio N), em relação ao número total de casos em que se verificou a situação de metastização em análise (sensibilidade ou especificidade, consoante o valor de risco do parâmetro, tal como foi definido no capítulo “Métodos”).**

**Sob a forma de gráficos, apresentamos a relação dos parâmetros mais relevantes com os vários estadios N ou agrupamentos, com particular ênfase para o agrupamento N0+N1 (Classificação Japonesa - tumores que não invadem as cadeias ganglionares distais).**

**A partir dos resultados expressos nos quadros e nos gráficos, procurámos definir critérios preditivos das situações em que não se verificou invasão das cadeias ganglionares distais.**

#### **a) CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES EM QUE NÃO SE VERIFICOU METASTIZAÇÃO GANGLIONAR – TUMORES N0. - (Quadro 26; Figs. 8 e 9)**

Verificou-se que em 16 casos (32%) **não havia metastização** ganglionar (**N0** da Classificação UICC e da Classificação Japonesa). Os tumores em que não se detectaram metástases ganglionares exibiam as seguintes características:

- a) – Localização – 3 tumores (18,8%) localizavam-se no terço proximal; 6 (37,5%) no corpo; 7 tumores (43,8%) antro.
- b) – Dimensão – 14 tumores (87,5%) tinham menos que 5cm; 2 tumores (12,5%) tinham 5cm ou mais.
- c)– Tipos de Borrmann – 9 tumores (56,3%) eram de tipo ulcerado, 1 tumor (6,3%) exofítico e 6 tumores (37,5%) infiltrativos.
- d)– Hp – 4 tumores (25%) eram Hp(+) e 12 tumores (75%) Hp(-).
- e) – Metaplasia intestinal – 12 tumores (75%) apresentavam metaplasia intestinal, a qual não se verificava nos restantes 4 tumores (25%).
- f) – Tipos histológicos- 8 tumores (50%) eram de tipo intestinal e 8 (50%) de tipo difuso ou misto.
- g) - Invasão em profundidade T – 7 tumores (43,8%) eram T1, 6 tumores (37,5%) T2, 2 tumores (12,5%) T3 e 1 tumor (6,3%) T4.
- h) – Marcadores tumorais – Os marcadores foram estudados em 14 dos 16 doentes com tumores N0. Apenas 1 caso (7,1%) apresentava níveis elevados de marcadores e 13 (92,9%) apresentavam níveis normais.
- i)– Ki-67 - No que se refere à expressão de Ki-67, verificámos: dos 16 tumores N0, 3 (18,8%) tinham expressão inferior a 50%, 5 (31,3%) expressão entre 50% e 74% e 8 (50%) expressão igual ou superior a 75%.
- j)- p53 - No que se refere à expressão de p53, verificámos que: dos 16 tumores N0, 9 (56,3%) eram p53(-). Os 7 tumores (43,8%) p53(+) distribuíam-se do seguinte modo: 3 (18,8%) tinham expressão entre 1% e 15% e 4 (25%) expressão superior a 15%.

k)- No que se refere à expressão de caderina-E, no estudo de 47 doentes, da série global de 50, verificámos que: 6 tumores N0 (42,9%) tinham caderina-E normal e 8 (57,1%) tinham caderina-E anormal

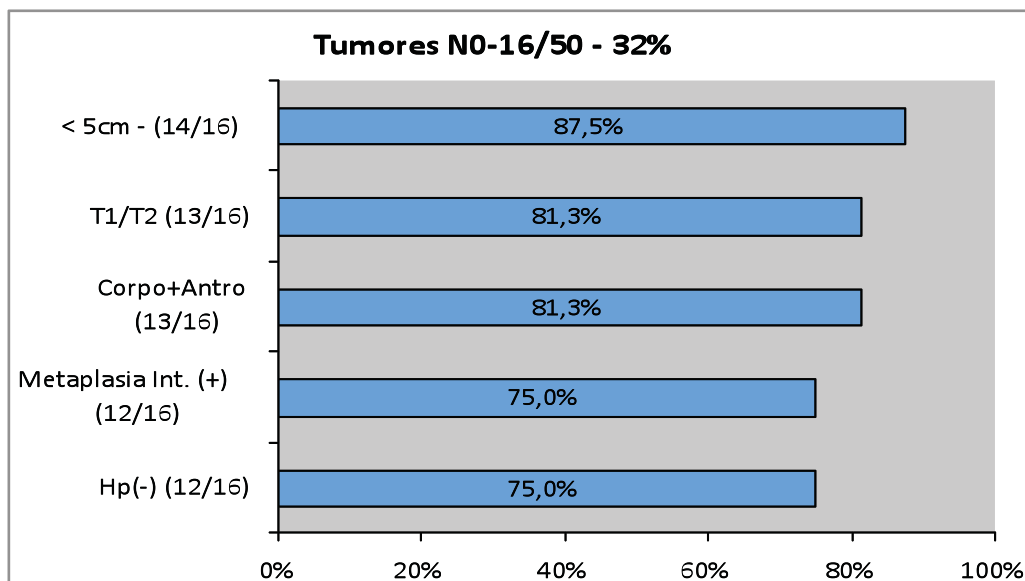
l)- c-erb-B2 – No que se refere à expressão de c-erb-B2 verificámos que 10 tumores (62,5%) eram c-erb-B2 (-) e 6 (37,5%) c-erb-B2 (+)

m)- IMS - nos 48 doentes em que foi feita a determinação, verificou-se que: 2 tumores N0 (14,3%) apresentavam IMS e 12 (85,7%) não apresentavam.

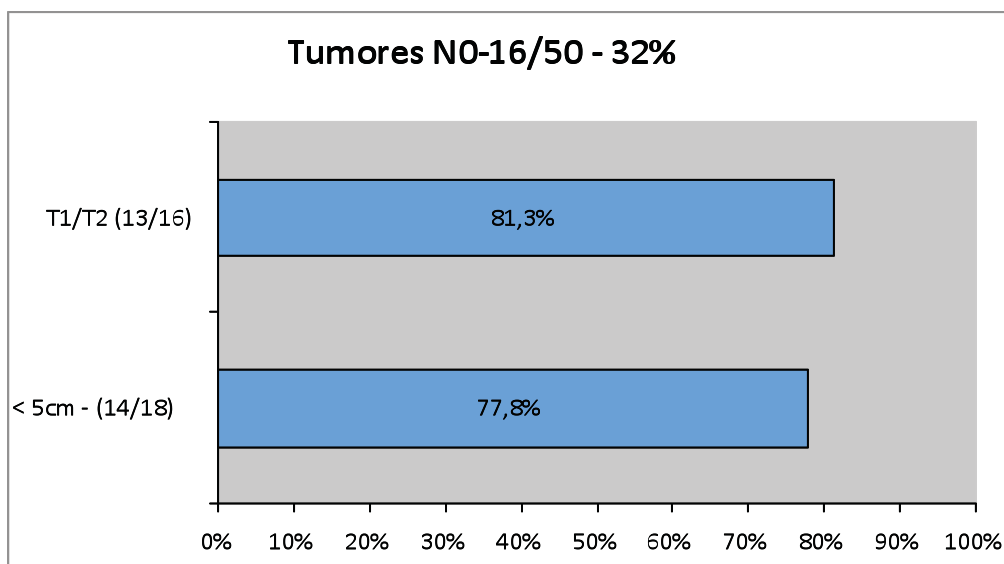
n) – Estadio TNM – 13 tumores (81,3%) encontravam-se em Estadio I, 2 tumores (12,5%) em Estadio II, 1 tumor (6,3%) em Estadio III. Nenhum tumor se encontrava em estadio IV

<b>TUMORES SEM METASTIZAÇÃO GANGLIONAR – N0</b> <i>16 casos</i>		
	<b>Valor Preditivo Negativo</b>	<b>Especificidade</b>
<b>&lt; 5 cm</b> <i>n = 18</i>	<b>14/18 = 77,8%</b>	14/16 = 87,5%
<b>T1/T2</b> <i>n = 16</i>	<b>13/16 = 81,3%</b>	13/16 = 81,3%
Parâmetros com VP superior a 75%		

**Quadro 26 - Tumores N0. Parâmetros com maior valor preditivo**



**Figura 8 - Parâmetros mais significativos que não se acompanhavam de metastização ganglionar - (Especificidade)**



**Figura 9 - Parâmetros mais significativos que não se acompanhavam de metastização ganglionar - (Valor preditivo negativo)**

**b) CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES EM QUE SE VERIFICOU METASTIZAÇÃO GANGLIONAR – TUMORES N(+)** - (Quadro 27; Figs. 10 e 11).

Os 34 tumores (68%) em que se detectaram metástases ganglionares exibiam as seguintes características:

- a)-Localização- 10 tumores (29,4%) localizavam-se no terço proximal, 11 (32,4%) no terço médio e 13 (38,2%) no terço distal.
- b)- Dimensão – 4 tumores (11,7%) tinham menos que 5cm e 30 (88,2%) tinham 5cm ou mais.
- c)- Tipos de Borrmann – 8 tumores (23,5%) eram de tipo ulcerado, 8 (23,5%) de tipo exofítico ou polipoide e 18 (52,9%) de tipo infiltrativo.
- d)- Hp– 12 tumores (35,3%) eram Hp(+) e 22 tumores (64,7%) Hp(-).
- e) – Metaplasia Intestinal – 23 tumores (67,6%) acompanhavam-se de metaplasia enquanto 11 (32,3%) não apresentavam.
- f)- Tipo histológico – 17 tumores (50%) eram de tipo intestinal e 17 (50%) de tipo difuso ou misto.
- g)- Invasão em profundidade T – 2 tumores (5,9%) invadiam até ao nível T1, 1 (2,9%) até ao nível T2, 11 (32,4%) até ao nível T3 e 20 (58,8%) até ao nível T4.
- h)- Marcadores tumorais – Os marcadores tumorais foram estudados em 20 dos 34 doentes com tumores N(+). 9 tumores (45%) acompanhavam-se de marcadores normais e 11 (55%) de marcadores elevados.
- i)- Ki-67 – 7 tumores (20,6%) manifestavam expressão de Ki-67 inferior a 50%, 8 tumores (23,5%) entre 50% e 74% e 19 tumores (55,9%) igual ou superior a 75%.
- j)- p53 – 12 tumores (35,2%) eram p53 (-); 22 tumores (64,7%) eram p53(+), dos quais 11 (32,4%) apresentavam expressão entre 1% e 15% e 11 (32,4%) expressão superior a 15%.
- k)- Caderina-E – 7 tumores (21,2%) apresentavam caderina-E normal e 26 (78,7%) caderina-E anormal, tendo sido avaliados 47 doentes, na série total de 50.

l) – c-erb-B2 – 24 tumores (70,6%) não apresentavam expressão de c-erb-B2 e 10 (29,4%) apresentavam.

m)- IMS– 4 tumores (11,7%) apresentavam IMS e 30 (88,2%) não apresentavam, tendo sido avaliados 48 doentes na série total de 50.

n)- Estadio TNM – 2 tumores (5,9%) encontravam-se no estadio I, 1 (2,9%) no estadio II, 7 (20,6%) no estadio III e 24 (70,6%) no estadio IV.

<b>TUMORES COM METASTIZAÇÃO GANGLIONAR – N(+)</b> <i>34 casos</i>		
	<b>Valor Preditivo Positivo</b>	<b>Sensibilidade</b>
<b>Terço Proximal</b> <i>n = 12</i>	<b>9/12 = 75%</b>	9/34 = 26,5%
<b>≥ 5 cm</b> <i>n = 32</i>	<b>30/32 = 93,8%</b>	30/34 = 88,2%
<b>Exofítico/Polipoide</b> <i>n = 10</i>	<b>8/10 = 80%</b>	8/34 = 23,5%
<b>Infiltrativo</b> <i>n = 23</i>	<b>18/23 = 78,3%</b>	18/34 = 52,9%
<b>T3/T4</b> <i>n = 34</i>	<b>31/34 = 91,2%</b>	31/34 = 91,2%
<b>Ki-67 &gt; 75%</b> <i>n = 27</i>	<b>19/27 = 70,4%</b>	19/34 = 55,9%
<b>p53 (+)</b> <i>n = 29</i>	<b>22/29 = 75,9%</b>	22/34 = 64,7%
<b>caderina-E anormal</b> <i>n = 34</i>	<b>26/34 = 76,5%</b>	26/34 = 76,5% (estudo em 47 doentes)
<b>p53 (+)</b> <b>Ki 67 ≥ 50%</b> <b>caderina-E normal</b> <i>n = 17</i>	<b>14/17 = 82,4%</b>	14/34 = 41,2%
<b>≥ 5 cm</b> <b>p53 (+)</b> <i>n = 20</i>	<b>19/20 = 95%</b>	19/34 = 55,9%
<b>T3/T4</b> <b>p53 (+)</b> <i>n = 20</i>	<b>19/20 = 95%</b>	19/34 = 55,9%
<b>IMS (-)</b> <i>n = 42</i>	<b>30/42 = 71,4%</b>	30/34 = 88,2% (estudo em 48 doentes)
<b>Marcadores Tumorais Elevados</b> <i>n = 12</i>	<b>11/12 = 91,7%</b>	11/20 = 55% (estudo em 34 doentes)
Parâmetros com VP <sup>+</sup> superior a 70%		

**Quadro 27 - Tumores com metastização ganglionar. Parâmetros com maior valor preditivo**

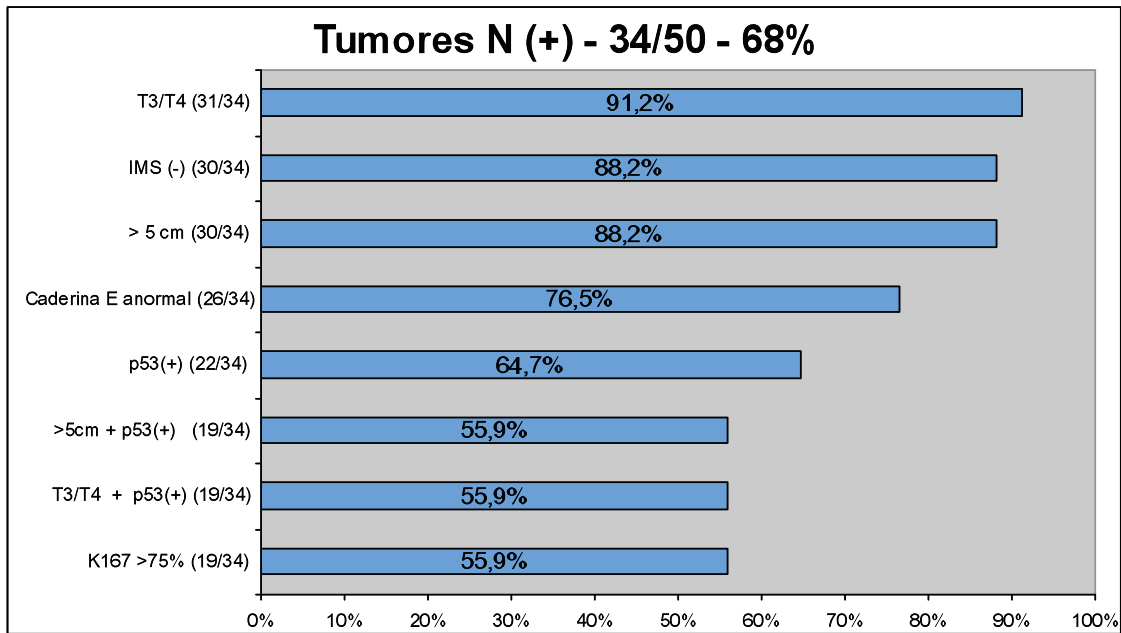


Figura 10 - Parâmetros mais significativos que se acompanhavam de metastização ganglionar -  
- (Sensibilidade)

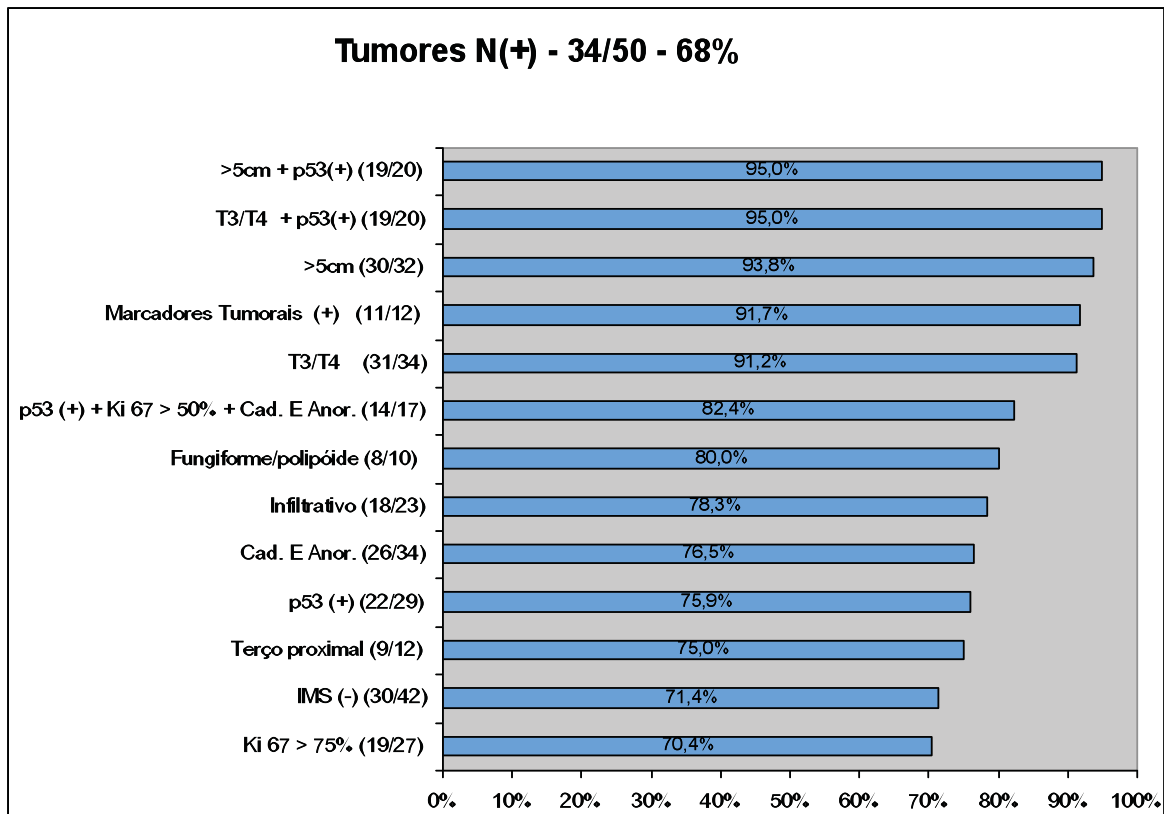


Figura 11 - Parâmetros mais significativos que se acompanhavam de metastização ganglionar  
- (Valor preditivo positivo)



### c) CLASSIFICAÇÃO UICC:

#### c.1) - TUMORES N1

Analisando os 15 tumores (30% do total) com pequeno número de gânglios invadidos (até 6 gânglios), observámos as seguintes características:

- a) – Localização – 2 tumores (13,3%) localizavam-se no terço proximal; 7 tumores (46,7%) no corpo; 6 tumores (40%) no antro.
- b) – Dimensão – 3 tumores (20%) tinham menos que 5cm e 12 tumores (80%) tinham 5cm ou mais.
- c)- Tipos de Borrmann – 4 tumores (26,7%) eram de tipo ulcerado, 6 tumores (40%) de tipo exofítico e 5 tumores (33,3%) de tipo infiltrativo.
- d)- Hp– 4 tumores (26,7%) eram Hp(+); 11 tumores (73,3%) eram Hp(-).
- e) – Metaplasia intestinal – 11 tumores (73,3%) apresentavam metaplasia intestinal; 4 tumores (26,7%) não apresentavam.
- f)- Tipos histológicos – 9 tumores (60%) eram de tipo intestinal e 6 tumores (40%) de tipo difuso ou misto.
- g) – Invasão em profundidade T – 2 tumores (13,3%) eram T1, 1 tumor (6,7%) T2, 4 tumores (26,7%) T3 e 8 tumores (53,3%) T4.
- h)- Marcadores tumorais – foram estudados em 7 dos 15 doentes. Em 6 casos (85,7%) os marcadores eram normais e em 1 estavam elevados.
- i)- Ki-67 – 3 tumores (20%) tinham menos que 50% de expressão de Ki-67, 3 tumores (20%) entre 50% e 74% e 9 tumores (60%) igual ou superior a 75%.
- j) – p53 – 7 tumores (46,7%) eram p53(-); 8 tumores (53,3%) eram p53(+), dos quais 5 tumores (33,3%) tinham expressão entre 1% e 15% e 3 (20%) superior a 15%.
- k)-No que se refere à expressão de caderina-E, no estudo de 47 doentes, verificamos que 3 tumores (20%) N1 tinham caderina-E normal e 12 (80%) tinham caderina-E anormal
- l) – c-erb-B2 – Nos 15 tumores N1, 12 (80%) eram c-erb-B2 (-) e 3 (20%) c-erb-B2(+).
- m)- No que se refere à IMS, nos 48 doentes estudados, verifica-se que 2 tumores N1 (13,3%) apresentavam IMS e 13 (86,7%) não apresentavam.
- n) - Estadio TNM – 2 tumores (13,3%) encontravam-se em estadio I, 1 tumor (6,6%) em estadio II, 4 tumores (26,7%) em estadio III, 8 tumores (53,3%) em estadio IV.

#### c.2) TUMORES N0 + N1

Quando aos tumores com escassa invasão ganglionar N1, somámos os tumores sem metastização ganglionar N0, definimos uma agregação dos dois grupos de melhor prognóstico (N0+N1). Este subgrupo totaliza 31 tumores (62%). O agrupamento apresentava as seguintes características:

- a)- Localização – 5 tumores (16,1%) localizavam-se no terço proximal, 13 tumores (41,9%) no corpo e 13 tumores (41,9%) no antro.
- b)- Dimensão – 17 tumores (54,8%) tinham menos que 5cm e 14 tumores (45,2%) 5cm ou mais.
- c)- Tipos de Borrmann – 13 tumores (41,9%) eram de tipo ulcerado, 7 tumores (22,6%) de tipo exofítico e 11 tumores (35,5%) de tipo infiltrativo.
- d)- Hp– 8 tumores (25,8%) eram Hp (+); 23 tumores (74,2%) eram Hp (-).
- e)- Metaplasia – 23 tumores (74,2%) eram MI(+); 8 tumores (25,8%) eram MI(-).
- f)- Tipos histológicos – 17 tumores (54,8%) eram de tipo intestinal e 14 tumores (45,2%) de tipo difuso ou misto.

- g)- Invasão em profundidade T – 9 tumores (29%) eram T1, 7 tumores (22,6%) T2, 6 tumores (19,4%) T3 e 9 tumores (29%) T4.
- h)- Marcadores tumorais – Foram estudados em 21 dos 31 doentes. Em 19 casos (90,5%) os marcadores apresentavam níveis normais, enquanto em 2 (9,5%) estavam elevados.
- i)- Ki-67 – 6 tumores (19,4%) tinham expressão de Ki-67 inferior a 50%, 8 (25,8%) tumores entre 50% e 74% e 17 tumores (54,8%) igual ou superior a 75%.
- j)- p53 - No que se refere à expressão de p53 verificamos que: 16 tumores (51,6%) eram p53(-); 15 tumores (48,4%) eram p53(+), dos quais 8 (25,8%) tinham expressão entre 1 e 15% e 7 (22,6%) superior a 15%.
- k)- No que se refere à expressão de caderina-E, no estudo de 47 doentes, verificámos que 9 tumores (31,1%) N0+N1 manifestavam caderina-E normal e 20 (68,9%) caderina-E anormal.
- l) – c-erb-B2 – 22 tumores (71%) eram c-erb-B2 (-) e 9 (29%) c-erb-B2 (+)
- m)- No que se refere à IMS, nos 48 doentes estudados, verificou-se que 4 (13,7%) apresentavam IMS, enquanto 25 (86,2%) não apresentam.
- n)- Estadio TNM – 15 tumores (48,4%) encontravam-se em estadio I, 3 (9,6%) em estadio II, 5 (16,1%) em estadio III, 8 (25,8%) em estadio IV.

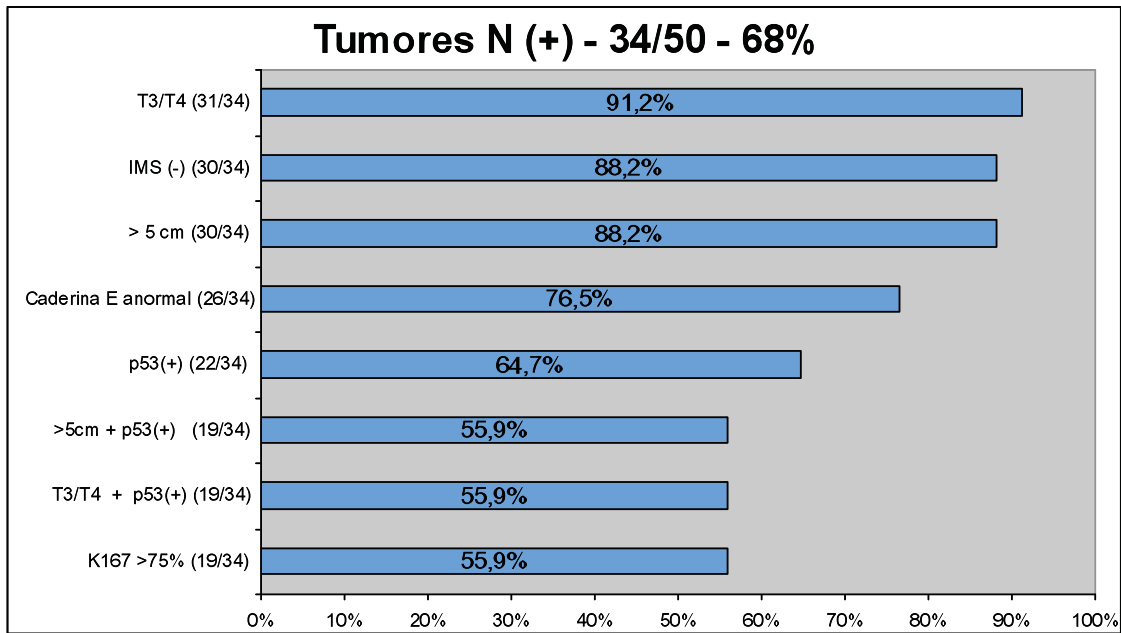
### c.3) TUMORES N2 + N3 - (Quadro 28; Figs. 12 e 13)

Os tumores com elevado número de gânglios metastizados (N2, com 7 a 15 gânglios + N3, com mais de 15 gânglios) representavam 19 casos (38% do total) e apresentavam as seguintes características:

- a) – Localização – 8 tumores (42,1%) localizavam-se no terço proximal, 4 (21,1%) no corpo e 7 (36,8%) no antro.
- b) – Dimensão – 1 tumor (5,3%) tinha menos que 5cm; 18 tumores (94,7%) tinham 5cm ou mais.
- c) - Tipos de Borrmann – 4 tumores (21,1%) eram de tipo ulcerado, 2 (10,5%) de tipo exofítico e 13 (68,4%) de tipo infiltrativo.
- d)- Hp – 8 tumores (42,1%) eram Hp(+) e 11(57,9%) Hp(-).
- e) – Metaplasia intestinal – 12 tumores (63,2%) eram MI(+) e 7 (36,8%) MI(-).
- f) – Tipos histológicos – 8 tumores (42,1%) eram de tipo intestinal e 11 tumores (57,9%) de tipo difuso ou misto.
- g) – Invasão em profundidade T – 7 tumores (36,8%) eram T3 e 12 (63,2%) T4. Nenhum tumor era T1 ou T2;
- h)-Marcadores tumorais – foram estudados em 13 dos 19 doentes. Em 10 casos (76,9%) os marcadores estavam elevados, enquanto em 3 (23,1%) estavam normais.
- i) – Ki-67 – 4 tumores (21,1%) tinham expressão de Ki-67 inferior a 50%, 5 (26,3%) entre 50% e 74% e 10 (52,6%) igual ou superior a 75%.
- j) – p53 – 5 tumores (26,3%) eram p53 (-); 14 tumores (73,7%) eram p53(+), dos quais 6 tumores (31,6%) tinham expressão entre 1% e 15% e 8 (42,1%) superior a 15%.
- k)- No que se refere à expressão de caderina-E, no estudo de 47 doentes, verificámos que 4 (22,2%) apresentavam caderina-E normal e 14 (77,7%) apresentavam caderina-E anormal.
- l) – c-erb-B2 – 12 tumores (63,2%) eram c-erb-B2 (-) e 7 tumores (36,8%) c-erb-B2 (+).
- m)- No que se refere à IMS, nos 48 doentes estudados, verificou-se que 2 (10,5%) apresentavam IMS e 17 (89,4%) não apresentavam.
- n) – Estadio TNM – 3 tumores (15,8%) encontravam-se em estadio III e 16 (84,2%) em estadio IV. Nenhum tumor se encontrava em estadio I ou II.

<b>TUMORES COM METASTIZAÇÃO EM NUMEROSOS GÂNGLIOS (<math>\geq 6</math>)</b> <b>N2+N3 (UICC)</b> <i>19 casos</i>		
	<b>Valor Preditivo Positivo</b>	<b>Sensibilidade</b>
<b>Terço Proximal</b> <i>n = 12</i>	<b>7/12 = 58,3%</b>	7/19 = 36,8%
<b><math>\geq 5</math> cm</b> <i>n = 32</i>	<b>18/32 = 56,3%</b>	18/19 = 94,7%
<b>Infiltrativo</b> <i>n = 23</i>	<b>13/23 = 56,5%</b>	13/19 = 68,4%
<b>T3/T4</b> <i>n = 34</i>	<b>19/34 = 55,9%</b>	19/19 = 100%
<b>p53 (&gt;15%)</b> <i>n = 15</i>	<b>8/15 = 53,3%</b>	8/19 = 42,1%
<b>Marcadores Tumorais Elevados</b> <i>n = 12</i>	<b>10/12 = 83,3%</b>	10/13 = 76,9% (estudo em 34 doentes)
Parâmetros com VP*superior a 50%		

**Quadro 28 - Tumores N2+N3 (UICC). Parâmetros com maior valor preditivo**



12 - Parâmetros mais significativos que se acompanhavam de metastização em numerososgânglios (N2+N3 – UICC) – (Sensibilidade)

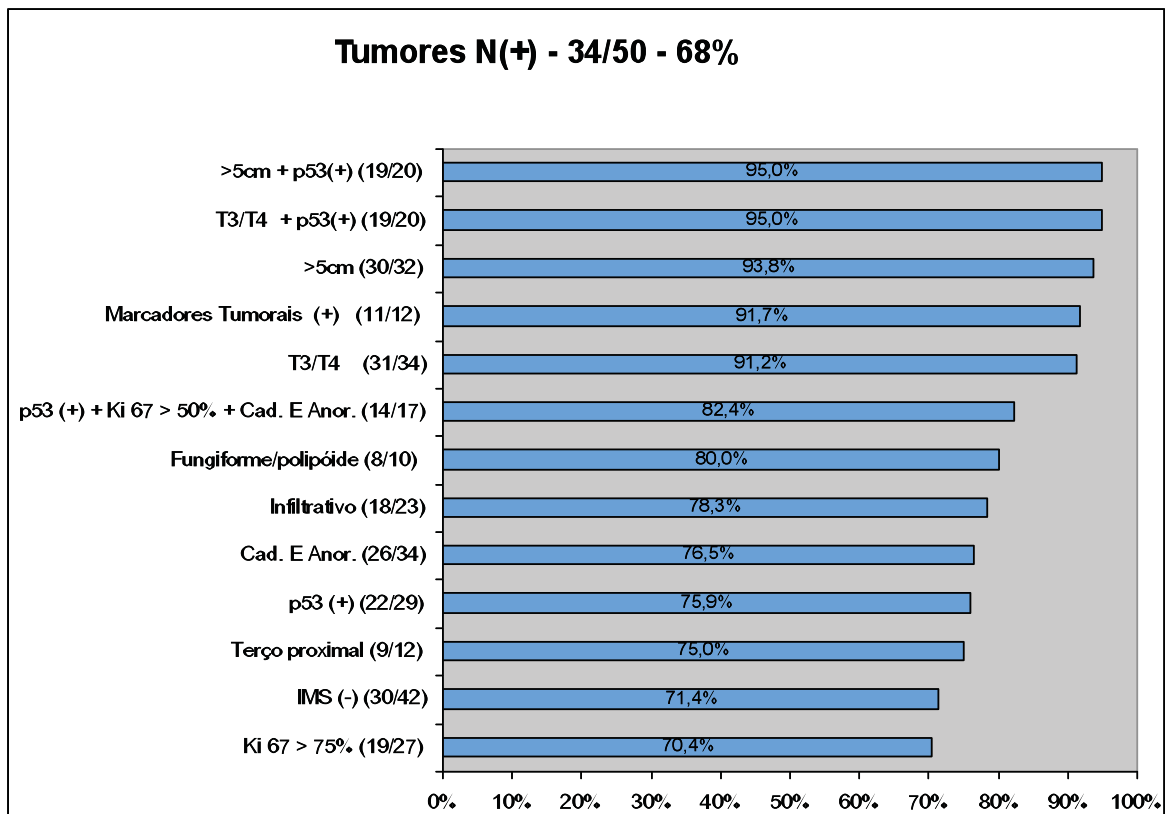


Figura 13 - Parâmetros mais significativos que se acompanhavam de metastização em numerosos gânglios (N2+N3 – UICC) – (Valor preditivo positivo)

#### d) CLASSIFICAÇÃO JAPONESA

Nos 34 casos (68%) com gânglios metastizados, em 10 casos (20%) verificava-se metastização da estação ganglionar **nível 1** (tumores N1), em 13 (26%) da estação ganglionar **nível 2** (tumores N2) e em 11 (22%) das estações ganglionares níveis **3** ou **4** (tumores N3 ou N4).

##### d.1) TUMORES N1

Verificou-se que os 10 tumores (20%) que invadiam apenas as cadeias ganglionares proximais apresentavam as seguintes características:

- a) – Localização – 2 tumores (20%) localizavam-se no terço proximal, 4 (40%) no corpo e 4 (40%) no antro.
- b) – Dimensão – 2 tumores (20%) tinham menos que 5cm; 8 tumores (80%) tinham 5cm ou mais.
- c)- Tipos de Borrmann – 2 tumores (20%) eram de tipo ulcerado, 3 (30%) de tipo exofítico e 5 (50%) de tipo infiltrativo.
- d)- Hp – 2 tumores (20%) eram Hp (+); 8 tumores (80%) eram Hp (-).
- e)- Metaplasia – 7 tumores (70%) eram MI(+) e 3 (30%) MI(-).
- f)- Tipos histológicos – 4 tumores (40%) eram de tipo intestinal e 6 (60%) de tipo difuso ou misto.
- g)- Invasão em profundidade T – 1 tumor (10%) era T1, 1 (10%) T2, 2 (20%) T3 e 6 (60%) T4.
- h)- Marcadores tumorais – Foram estudados em 3 doentes, nos quais os marcadores apresentavam níveis normais em todos.
- i)- Ki 67 – 3 tumores (30%) tinham expressão de Ki-67 inferior a 50%, 2 (20%) entre 50% e 74% e 5 tumores (50%) igual ou superior a 75%.
- j)- p53 - No que se refere à expressão deste marcador verificámos que: dos 10 tumores N1, 6 (60%) eram p53(-); dos 4 tumores (40%) p53(+), 3 (30%) tinham expressão entre 1 e 15% e 1 (10%) superior a 15%.
- k)- No que se refere à expressão de caderina-E, no estudo de 47 doentes, verificámos que 1 tumor (10%) N1 apresentava caderina-E normal e 9 (90%) apresentavam caderina-E anormal
- l)- c-erb-B2 – 8 tumores (80%) eram c-erb-B2 (-) e 2 tumores (20%) c-erb-B2 (+).
- m)- No que se refere à IMS, nos 48 doentes estudados, verificou-se que 1 doente (10%) apresentava IMS e 9 (90%) não apresentavam.
- n)- Estadio TNM – 1 tumor (10%) encontrava-se em estadio I, 1 (10%) em estadio II, 1 (10%) em estadio III e 7 (70%) estavam em estadio IV.

##### d.2) TUMORES N0 + N1 - (Quadro 29; Figs. 14 e 15)

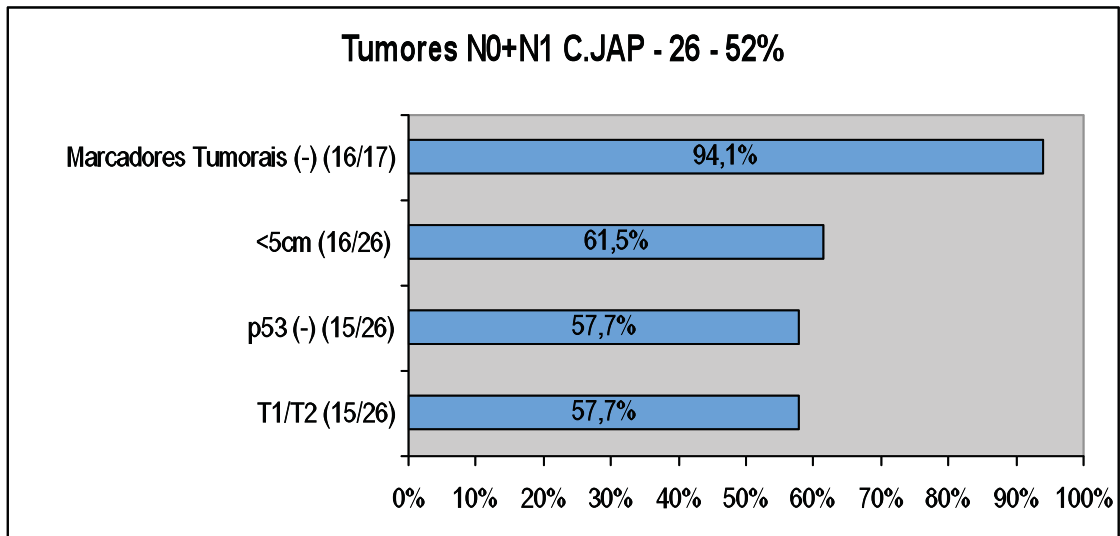
Quando aos tumores sem metastização ganglionar, N0, somámos os tumores com invasão ganglionar apenas nas cadeias perigástricas, N1, definimos uma agregação dos dois grupos de melhor prognóstico (N0+N1), para os quais é suficiente uma cirurgia tradicional **D1**. Este subgrupo totaliza 26 tumores (52%), que pelo motivo exposto atrás justifica uma análise em conjunto. O agrupamento apresenta as seguintes características:

- a)- Localização – 5 tumores (19,2%) localizavam-se no terço proximal, 10 (38,5%) no corpo e 11 tumores (42,3%) no antro.
- b)- Dimensão – 16 tumores (61,5%) tinham menos que 5cm e 10 (38,5%) tinham 5cm ou mais.

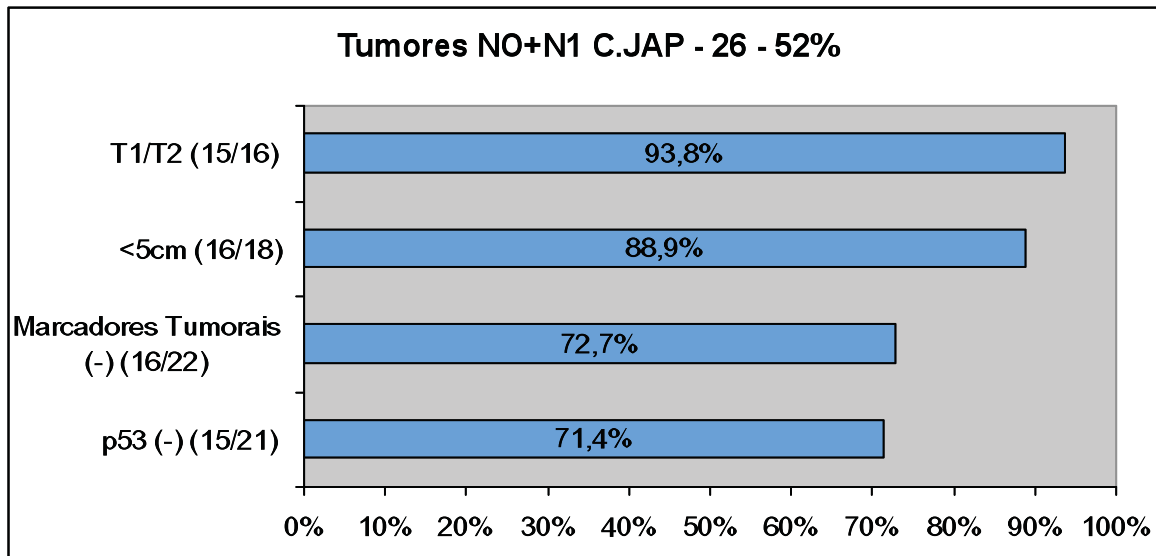
- c)- Tipos de Borrmann – 11 tumores (42,3%) eram de tipo ulcerado, 4 (15,3%) de tipo exofítico e 11 (42,3%) de tipo infiltrativo
- d)- Hp – 6 tumores (23,1%) eram Hp(+) e 20 (76,9%) Hp(-).
- e)- Metaplasia – 19 tumores (73,1%) eram MI(+) e 7 (26,9%) MI(-).
- f)- Tipo histológico – 12 tumores (46,2%) eram de tipo intestinal e 14 (53,8%) de tipo difuso ou misto.
- g)- Invasão em profundidade T – 8 tumores (30,8%) eram T1, 7 (26,9%) T2, 4 (15,4%) T3 e 7 (26,9%) T4.
- h)- Marcadores tumorais – Foram estudados em 17 dos 26 doentes. Em 16 (94,1%) os níveis estavam normais, enquanto em 1 (5,9%) estavam elevados.
- i)- Ki 67 – 6 (23,1%) tumores tinham expressão de Ki-67 inferior a 50%, 7 (26,9%) entre 50% e 74% e 13 (50%) igual ou superior a 75%.
- j)- No que respeita à expressão de p53 verificámos que 15 tumores (57,7%) eram p53(-). Os 11 (42,3%) tumores p53(+) distribuíam-se do seguinte modo: 6 (23%) tinham expressão entre 1 e 15% e 5 (19,2%) superior a 15%.
- k)- No que se refere à expressão de caderina-E, no estudo de 47 doentes, verificámos que 7 (29,1%) apresentavam caderina-E normal e 17 (70,8%) apresentavam caderina-E anormal
- l)- c-erb-B2 – 18 tumores (69,2%) eram c-erb-B2 (-) e 8 (30,8%) c-erb-B2 (+).
- m)- No que se refere à IMS, nos 48 doentes estudados, verificou-se que 3 (12,5%) apresentavam IMS enquanto 21 (87,5%) não apresentam.
- n)- Estadio TNM – 14 tumores (53,8%) encontravam-se em estadio I, 3 (11,5%) em estadio II, 2 (7,7%) em estadio III, e 7 (26,9%) em estadio IV.

<b>TUMORES SEM METASTIZAÇÃO OU COM METASTIZAÇÃO LIMITADA À PRIMEIRA ESTAÇÃO GANGLIONAR</b> <b>(N0 + N1)</b> <i>26 casos</i>		
	<b>Valor preditivo negativo</b>	<b>Especificidade</b>
<b>&lt; 5 cm</b> <i>n = 18</i>	<b>16/18 = 88,9%</b>	16/26 = 61,5%
<b>T1/T2</b> <i>n = 16</i>	<b>15/16 = 93,8%</b>	15/26 = 57,7%
<b>p53 (-)</b> <i>n = 21</i>	<b>15/21 = 71,4%</b>	15/26 = 57,7%
<b>Marcadores Tumorais com níveis normais</b> <i>n = 22</i>	<b>16/22 = 72,7%</b>	16/17 = 94,1% (foram estudados 34 doentes)
Parâmetros com VP* superior a 70%		

**Quadro 29 - Tumores N0+N1 (C.Jap.) - Parâmetros com maior valor preditivo**



**Figura 14 - Parâmetros mais significativos que não se acompanhavam de metastização das cadeias ganglionares distais – (Especificidade)**



**Figura 15 - Parâmetros mais significativos que não se acompanhavam de metastização das cadeias ganglionares distais –(Valor preditivo negativo)**

Analisámos em conjunto os parâmetros em relação aos quais individualmente se verificou uma percentagem de casos N0 ou N1 superior a 70%.

Seguidamente considerámos as situações em que se verificaram cumulativamente uma dimensão inferior a 5cm e uma invasão em profundidade limitada a T1 ou T2. Seleccionámos os casos que

respeitando estas 2 condições, cumpriam também pelo menos uma das seguintes: p53(-) ou nenhum marcador tumoral com níveis séricos elevados.

Treze tumores ( 26% do total de 50) cumpriam estas condições, dos quais 12 eram N0 e 1 era N1.

A distribuição dos 13 casos está resumida no quadro 30 e na Fig. 16:

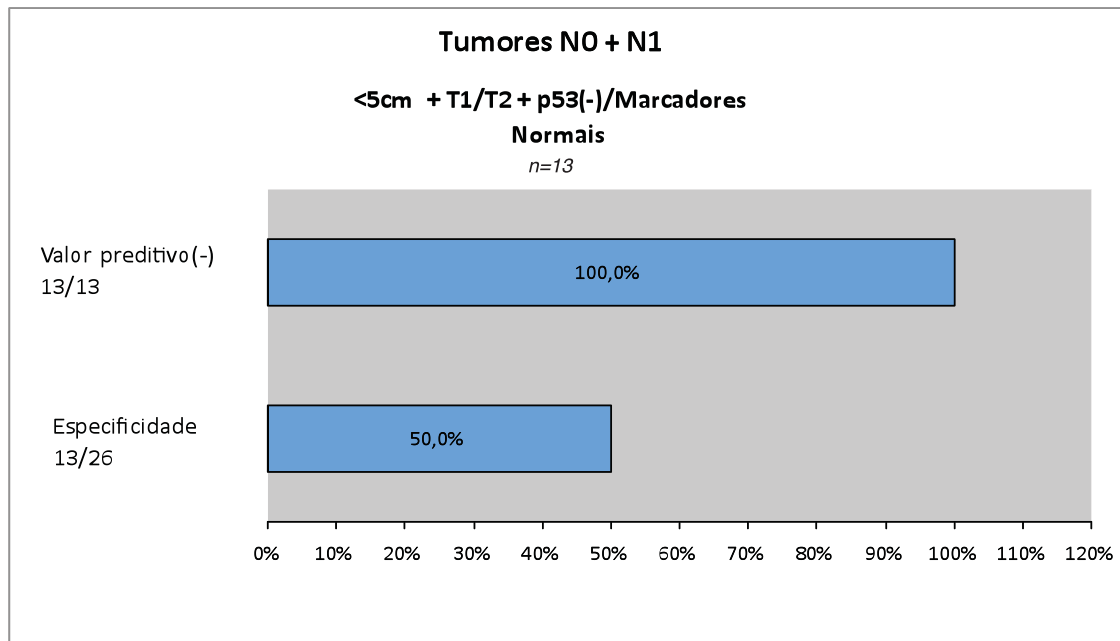
IDENTIFICAÇÃO DE TUMORES SEM METASTIZAÇÃO GANGLIONAR (N0) OU COM METASTIZAÇÃO DA PRIMEIRA ESTAÇÃO (N1) <i>n=13</i>							
Nº de ordem	N0	N1	< 5 cm	T1	T2	p53 (-)	Marcadores normais
3	•		•		•		•
8	•		•		•		•
12	•		•	•		•	
13	•		•	•		•	•
22	•		•	•		•	•
27	•		•	•		•	•
28	•		•	•			•
29	•		•	•		•	•
31	•		•		•	•	•
39	•		•		•	•	•
43		•	•	•			•
49	•		•	•		•	•
50	•		•		•	•	
Total = 13 o que equivale a 50% dos tumores N0+N1 (13/26) e inclui 75% dos tumores N0 (12/16)							

**Quadro 30 - Identificação de tumores que não invadiam as cadeias ganglionares distais**

Considerando o conjunto, já referido, constituído pelos tumores com dimensão inferior a 5cm, com a invasão da parede limitada a T1 ou T2 e que são p53(-) e/ou não apresentam marcadores tumorais elevados, identificámos 13 casos N0 ou N1. Ou seja, 100% destes 13 tumores não invadiam as cadeias ganglionares distais.

Aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtemos um valor  $p < 0.001$  (com significado estatístico).  
 Sensibilidade = 100%  
 Especificidade = 50%  
 Valor Preditivo Positivo = 64,9%  
 Valor Preditivo Negativo = 100%





**Figura 16 - Conjunto dos parâmetros mais significativos que não se acompanhavam de metastização das cadeias ganglionares distais – (valor preditivo e especificidade)**

### e.3) TUMORES N2 - (Quadro 31)

Os 13 tumores N2, os quais careciam de uma **linfadenectomia D2**, representavam 26% do total e apresentavam as seguintes características:

- a)- Localização – 5 tumores (38,5%) localizavam-se no terço proximal, 5 (38,5%) no corpo e 3 (23%) no antro.
- b)- Dimensão – Os 13 tumores (100%) tinham 5cm ou mais.
- c)- Tipos de Borrmann – 3 tumores (23,1%) eram de tipo ulcerado, 3 (23,1%) de tipo exofítico e 7 (53,8%) de tipo infiltrativo.
- d)- Hp – 7 tumores (53,8%) eram Hp(+) e 6 (46,2%) Hp(-).
- e)- Metaplasia intestinal – 9 tumores (69,2%) eram MI(+) e 4 (30,8%) MI(-).
- f)- Tipos histológicos – 8 tumores (61,5%) eram de tipo intestinal e 5 (38,5%) de tipo difuso ou misto.
- g) – Invasão em profundidade T – 6 tumores (46,2%) eram T3 e 7 (53,8%) T4. Nenhum tumor era T1 ou T2.
- h)- Marcadores tumorais – Foram estudados em 10 dos 13 doentes. Em 4 (40%) os marcadores tinham níveis normais e em 6 (60%) os níveis estavam elevados.
- i)- Ki-67 – 1 tumor (7,7%) tinha expressão de Ki-67 inferior a 50%, 4 (30,8%) entre 50% e 74% e 8 (61,5%) igual ou superior a 75%.
- j)- p53 - No que se refere à expressão de p53, verificámos que 3 tumores (23,1%) eram p53 (-). Os 10 (76,9%) tumores p53(+) distribuíam-se do seguinte modo: 5 (38,5%) tinham expressão entre 1 e 15% e 5 (38,5%) superior a 15%.

k)- No que se refere à expressão de caderina-E, no estudo de 47 doentes, verificámos que 2 (16,6%) tumores N2 apresentavam caderina-E normal e 10 (83,3%) apresentavam caderina-E anormal

l)- c-erb-B2 – 9 tumores (69,2%) eram c-erb-B2(-) e 4 (30,8%) c-erb-B2(+).

m)- No que se refere à IMS, nos 48 doentes estudados, verificou-se que 3 (23%) apresentavam IMS e 10 (76,9%) não apresentavam.

n)- Estadio TNM – 5 tumores (38,5%) encontravam-se em estadio III e 8 (61,5%) em estadio IV. Nenhum tumor se encontrava em estadio I ou II;

<b>TUMORES COM METASTIZAÇÃO DA ESTAÇÃO 2</b>		
<b>N2</b>		
<i>13 casos</i>		
	<b>Valor preditivo positivo</b>	Sensibilidade
<b>≥ 5 cm</b> <i>n = 32</i>	<b>13/32 = 40,6%</b>	13/13 = 100%
<b>Hp(+)</b> <i>n = 16</i>	<b>7/16 = 43,8 %</b>	7/13 = 53,8%
<b>Borr.Infiltrativo</b> <i>N=23</i>	<b>7/23=30,4%</b>	7/13= 53,8%
<b>Intestinal</b> <i>N=25</i>	<b>8/25=32%</b>	8/13=61,5%
<b>T3/T4</b> <i>n = 34</i>	<b>13/34 = 38,2%</b>	13/13 = 100%
<b>Marcadores tumorais elevados</b> <i>N=12</i>	<b>6/12=50%</b>	6/10=60% (estudo em 34 doentes)
<b>Ki-67&gt;50%</b> <i>N=12</i>	<b>12/40=30%</b>	12/13=92,3%
<b>p53 (+)</b> <i>N=29</i>	<b>10/29=34,5%</b>	10/13=76,9%
<b>T3/T4</b> <b>p53 (+)</b> <i>n = 20</i>	<b>10/20=50%</b>	10/13=79,9%
Parâmetros com VP* com valor igual ou superior a 30%		

**Quadro 31 - Tumores N2 (C.Japonesa). Parâmetros com maior valor preditivo**

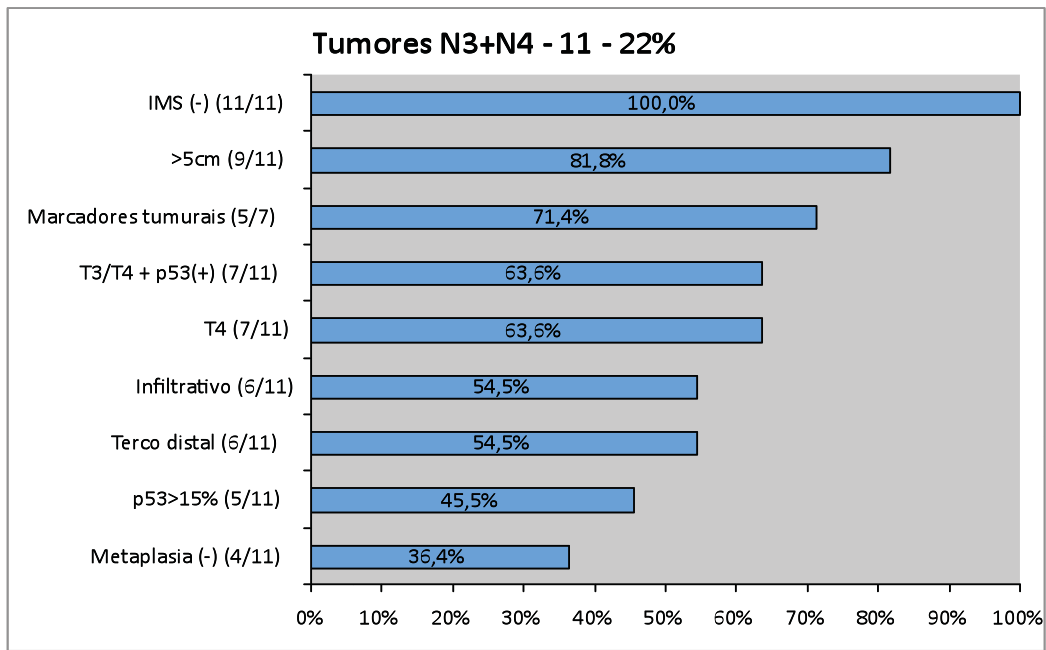
e.4) TUMORES N3 + N4 - (Quadro 32; Figs. 17 e 18)

Os 11 tumores com invasão das cadeias ganglionares mais distais N3 ou N4, para os quais uma dissecação D2 não é suficiente para o controlo loco-regional da doença representavam 22% do total. Apresentavam as seguintes características:

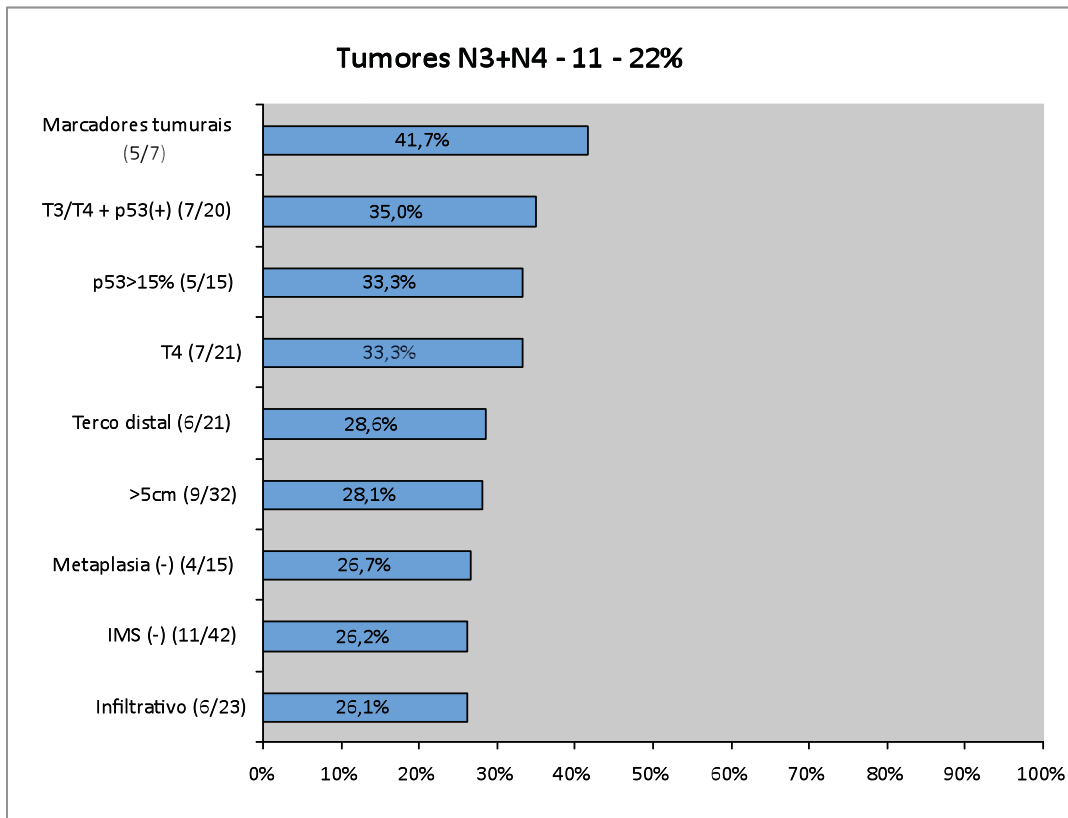
- a)- Localização – 3 tumores (27,3%) localizavam-se no terço proximal, 3 (27,3%) no corpo e 5 tumores (45,4%) no antro.
- b)- Dimensão – 2 tumores (18,2%) tinham menos que 5cm; 9 tumores (81,8%) tinham 5cm ou mais.
- c)- Tipos histológicos – 5 tumores (45,5) eram de tipo intestinal e 6 (54,5%) de tipo difuso ou misto.
- d)- Tipos de Borrmann – 3 tumores (27,3%) eram de tipo ulcerado, três (27,3%) de tipo exofítico e 5 (45,5%) de tipo infiltrativo.
- e)- Metaplasia intestinal – 7 tumores (63,6%) eram MI(+) e 4 (36,4%) MI(-).
- f)- Hp – 3 tumores (37,3%) eram Hp(+) e 8 (72,7%) Hp(-).
- g)- Invasão em profundidade T – 1 tumor (9%) era T1, 3 (27,3%) T3 e 7 (63,6%) T4. Nenhum tumor era T2.
- h)- Marcadores tumorais – Foram estudados em 7 dos 11 doentes. Em 5 (71,4%) os níveis séricos dos marcadores estavam elevados, enquanto em 2 (28,6%) os níveis eram normais.
- i)- Ki-67 – 3 tumores (27,3%) tinham expressão de Ki-67 inferior a 50%; 2 tumores (18,2%) tinham expressão entre 50% e 74%; 6 tumores (54,5%) tinham expressão igual ou superior a 75%.
- j)- p53 – 3 tumores (27,3%) eram p53 (-) e 8 (72,7%) eram p53(+), dos quais 3 tumores (27,3%) tinham expressão entre 1% e 15% e 5 (45,5%) superior a 15%.
- k)- No que se refere à expressão de caderina-E, no estudo de 47 doentes, verificámos que 4 tumores (36,4%) apresentavam caderina-E normal e 7 (63,6%) apresentavam caderina-E anormal.
- l)- c-erb-B2 – 7 tumores (63,6%) eram c-erb-B2(-) e 4 (36,4%) c-erb-B2(+).
- m)- No que se refere à IMS, nos 48 doentes estudados, verificou-se que nenhum apresentava IMS.
- n)- Estadio TNM – 1 tumor (9,1%) encontrava-se em estadio I, 1 tumor (9,1%) em estadio III e 9 tumores (81,8%) em estadio IV. Nenhum tumor se encontrava em estadio II.

<b>TUMORES COM METASTIZAÇÃO DAS ESTAÇÕES 3 OU 4</b> <b>(N3 + N4)</b> <i>11 casos</i>		
	<b>Valor Preditivo Positivo</b>	<b>Sensibilidade</b>
<b>Terço Distal</b> <i>n = 21</i>	<b>6/21 = 28,6%</b>	6/11 = 54,5%
<b>≥ 5 cm</b> <i>n = 32</i>	<b>9/32 = 28,1%</b>	9/11 = 81,8%
<b>Infiltrativo</b> <i>n = 23</i>	<b>6/23 = 26,1%</b>	6/11 = 54,5%
<b>Metaplasia(-)</b> <i>n = 15</i>	<b>4/15 = 26,7%</b>	4/11 = 36,4%
<b>T4</b> <i>n = 21</i>	<b>7/21 = 33,3%</b>	7/11 = 63,6%
<b>p53 ≥ 15%</b> <i>n = 15</i>	<b>5/15 = 33,3%</b>	5/11 = 45,5%
<b>IMS (-)</b> <i>n = 42</i>	<b>11/42 = 26,2%</b>	11/11 = 100% (estudo em 48 doentes)
<b>Marcadores Tumorais Elevados</b> <i>n = 12</i>	<b>5/12 = 41,7%</b>	5/7 = 71,4% (estudo em 34 doentes)
<b>T3/T4</b> <b>p53 (+)</b> <i>n = 20</i>	<b>7/20 = 35,0%</b>	7/11 = 63,6%
Parâmetros com VP superior a 25%		

**Quadro 32 - Tumores N3+N4 (C.Japonesa). Parâmetros com maior valor preditivo**



**Figura 17 - Parâmetros mais significativos que se acompanhavam de metastização das cadeias ganglionares mais distais (N3+N4) – (Sensibilidade)**



**Figura 18 - Parâmetros mais significativos que se acompanhavam de metastização das cadeias ganglionares mais distais (N3+N4) –(Valor preditivo positivo)**

e.5) TUMORES N2+ N3 + N4 - (Quadro 33; Figs. 19 e 20)

Agregando os tumores que careciam de **linfadenectomia completa** (D2 ou mais alargada), obtivemos 24 casos (48%), com as seguintes características:

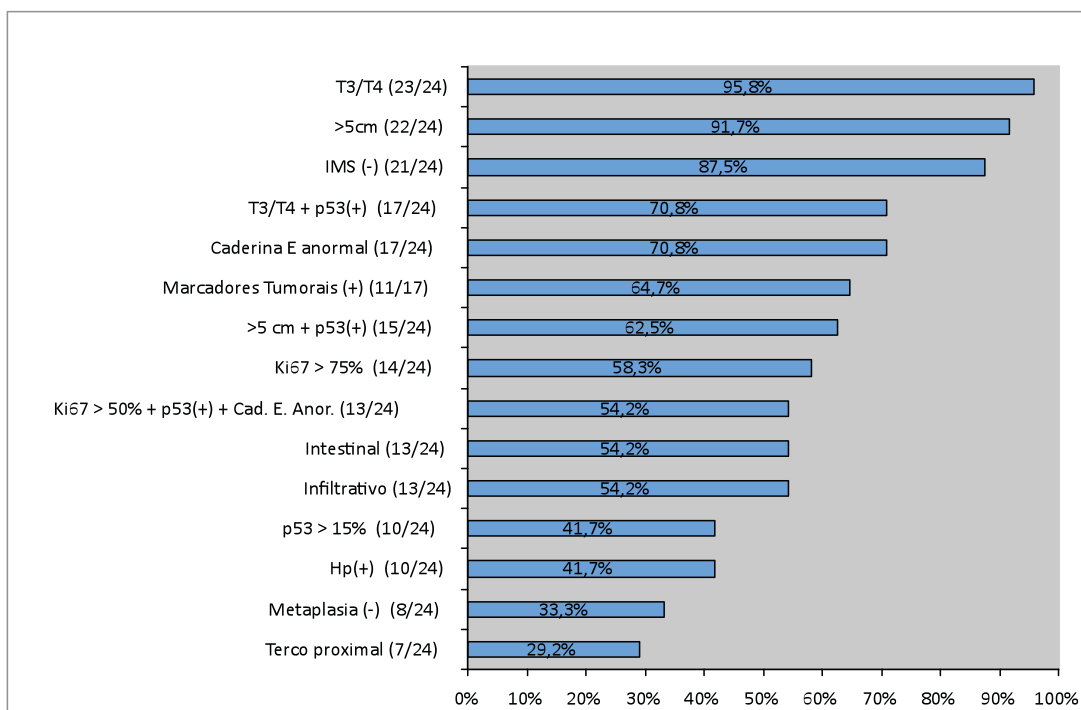
- a)- Localização – 8 tumores (33,3%) localizavam-se no terço proximal, 8 (33,3%) no corpo e 8 (33,3%) no antro.
- b)- Dimensão – 2 tumores (8,3%) tinham menos que 5cm e 22 tumores (91,7%) tinham 5cm ou mais.
- c)- Tipos de Borrmann – 6 tumores (25%) eram de tipo ulcerado, 6 (25%) de tipo exofítico e 12 (50%) de tipo infiltrativo.
- d)- Hp – 10 tumores (41,7%) eram Hp(+) e 14 (58,3%) Hp(-).
- e)- Metaplasia intestinal – 16 tumores (66,7%) eram MI(+) e 8 (33,3%) MI(-).
- f)- Tipos histológicos – 13 tumores (54,2%) eram de tipo intestinal e 11 (45,8%) de tipo difuso ou misto
- g)- Invasão em profundidade T – 1 tumor era T1 (4,2%), 9 (37,5%) T3 e 14 (58,3%) T4. Nenhum tumor era T2.
- h)- Marcadores tumorais – Foram estudados em 17 dos 24 doentes. Em 11 (64,7%) registaram-se marcadores tumorais elevados, enquanto em 6 (35,3%) os níveis estavam normais.
- i)- Ki-67 – 4 tumores (16,7%) tinham expressão de Ki-67 inferior a 50%, 6 (25%) entre 50% e 74% e 14 (58,3%) igual ou superior a 75%.
- j)- No que se refere à expressão de p53 verificámos que 6 tumores (25%) eram p53(-). Os 18 (75%) tumores p53 (+) distribuíam-se do seguinte modo: 7 (29,2% ) tinham expressão entre 1 e 5% e 11 (45,8% ) superior a 15%.
- k)- No que se refere à expressão de caderina-E, no estudo de 47 doentes, verificámos que 6 (26%) apresentavam caderina-E normal enquanto 17 (73,9%) apresentavam caderina-E anormal.
- l)-c-erb-B2- 16 tumores (66,76%) eram c-erb-B2(-) e 8 (33,3%) c-erb-B2(+).
- m)- No que se refere à IMS, nos 48 doentes estudados, verificou-se que 3 (12,5%) apresentavam IMS enquanto 21 (87,5%) não apresentavam.
- n) – Estadio TNM – 1 tumor encontrava-se em estadio I (4,2%), 6 (25%) em estadio III e 17 (70,8%) em estadio IV. Nenhum tumor se encontrava em estadio II.

<b>TUMORES COM METASTIZAÇÃO DA ESTAÇÃO 2 OU MAIS DISTAIS</b> <b>(≥N2)</b> <i>24 casos</i>		
	<b>Valor preditivo Positivo</b>	<b>Sensibilidade</b>
<b>Terço Proximal</b> <i>n = 12</i>	<b>7/12 = 58,3%</b>	7/24 = 29,2%
<b>≥ 5 cm</b> <i>n = 32</i>	<b>22/32 = 68,8%</b>	22/24 = 91,7%
<b>Infiltrativo</b> <i>n = 23</i>	<b>13/23 = 56,5%</b>	13/24 = 54,2%
<b>Metaplasia(-)</b> <i>n = 15</i>	<b>8/15 = 53,3%</b>	8/24 = 33,3%
<b>Hp (+)</b> <i>n = 16</i>	<b>10/16 = 62,5%</b>	10/24 = 41,7%
<b>Intestinal</b> <i>n = 25</i>	<b>13/25 = 52%</b>	13/24 = 54,2%
<b>T3/T4</b> <i>n = 34</i>	<b>23/34 = 67,6%</b>	23/24 = 95,8%
<b>Ki-67 &gt; 75%</b> <i>n = 27</i>	<b>14/27 = 51,9%</b>	14/24 = 58,3%
<b>p53 ≥ 15%</b> <i>n = 15</i>	<b>10/15 = 66,7%</b>	10/24 = 41,7%
<b>Caderina-E Anormal</b> <i>n = 34</i>	<b>17/34 = 50%</b>	17/24 = 70,8% (estudo em 47 doentes)
<b>Ki-67 ≥ 50%</b> <b>p53 (+)</b> <b>Caderina-E Anormal</b> <i>n = 13</i>	<b>11/13 = 84,6%</b>	13/24 = 54,2% (estudo da Cad. E em 47 doentes)
<b>≥ 5cm</b> <b>p53(+)</b> <i>n = 20</i>	<b>15/20 = 75%</b>	15/24 = 62,5%
<b>T3/T4</b> <b>p53 (+)</b> <i>n = 20</i>	<b>17/20 = 85%</b>	17/24 = 70,8%
<b>IMS(-)</b> <i>n = 42</i>	<b>21/42 = 50%</b>	21/24 = 87,5% (estudo em 48 doentes)
<b>Marcadores Tumorais Elevados</b> <i>n = 12</i>	<b>11/12 = 91,6%</b>	11/17 = 64,7% (estudo em 34 doentes)

Tumores que carecem de linfadenectomia alargada ≥ D2 – Parâmetros com VP<sup>+</sup> com valor igual ou superior a 50%

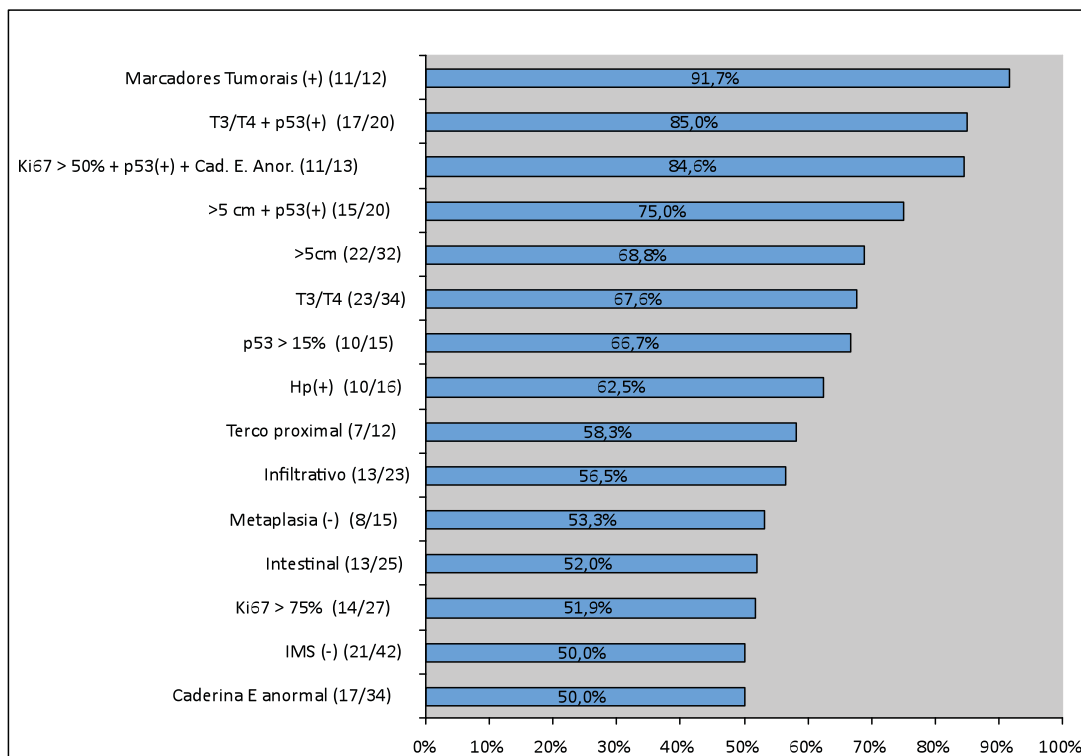
**Quadro 33 - Tumores N<sub>≥</sub>N2 (C.Japonesa). Parâmetros com maior valor preditivo**

**Tumores N ≥ 2 - C.JAP. - 24 - 48%**



**Figura 19 - Parâmetros mais significativos que se acompanhavam de metastização das cadeias ganglionares N2, N3 ou N4 –(Sensibilidade)**

**Tumores N ≥ 2 - C.JAP. - 24 - 48%**



**Figura 20 - Parâmetros mais significativos que se acompanhavam de metastização das cadeias ganglionares N2, N3 ou N4 – (Valor preditivo positivo)**



#### IV.8.5 – QUADRO DE CONJUNTO

No Quadro 34 apresentamos as características dos parâmetros mais relevantes para o estudo que realizámos e relacionamo-las com as situações de metastização (Estadio N) com maior implicação nas decisões clínicas:

- Tumores sem metastização ganglionar (N0)
- Tumores com metastização ganglionar (N+)
- Tumores com invasão de um grande número de gânglios ( $\geq$  N2 – Classificação UICC)
- Conjunto dos tumores sem metastização ganglionar ou com metastização limitada à primeira estação ganglionar (N0 + N1 - Classificação Japonesa), para os quais é suficiente uma cirurgia convencional D1
- Tumores N2 da Classificação Japonesa, para os quais a linfadenectomia alargada D2 constitui a dissecação ganglionar necessária e suficiente
- Conjunto dos tumores N3 + N4 da Classificação Japonesa, para os quais a linfadenectomia D2 não é cirurgia suficiente para o controlo loco-regional da doença
- Conjunto dos tumores N2 + N3 + N4, ( $N \geq 2$ ) da Classificação Japonesa, que constitui a agregação dos tumores que carecem de linfadenectomia alargada.

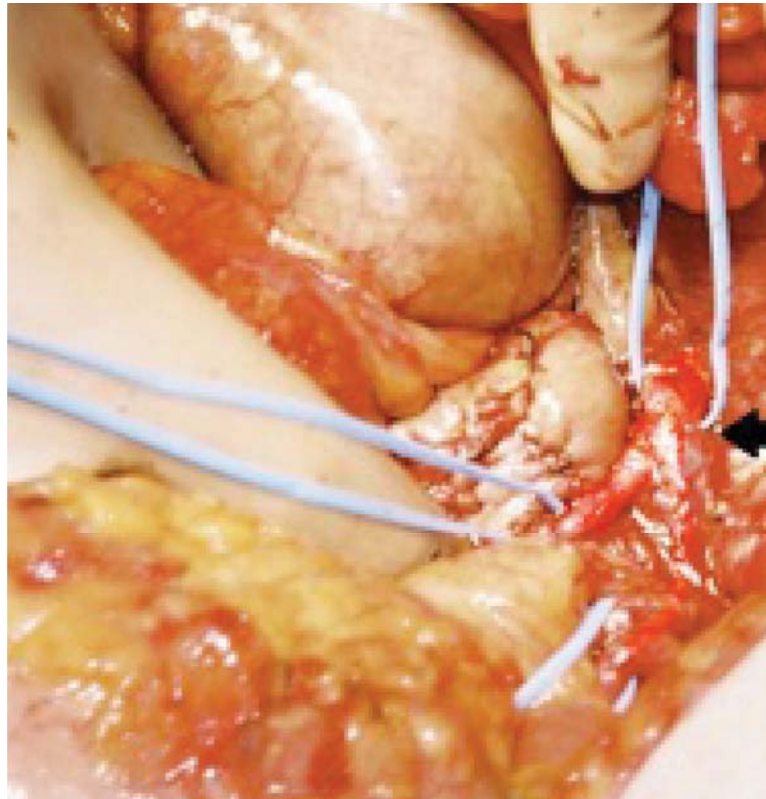
<b>QUADRO DE CONJUNTO – Parâmetros seleccionados e metastização ganglionar</b>							
Parâmetros	N0 <i>n</i> =16	N(+) <i>n</i> = 34	N>6 <i>n</i> =19	<i>N0+N1</i> <i>n</i> = 26	N2 <i>n</i> = 13	N3+N4 <i>n</i> = 11	<i>N</i> ≥2 <i>n</i> = 24
<b>Terço Proximal</b> ( <i>n</i> = 12)	3	9	7	<b>5</b>	4	3	<b>7</b>
<b>Terço Médio</b> ( <i>n</i> = 17)	6	11	4	<b>10</b>	5	2	<b>7</b>
<b>Terço Distal</b> ( <i>n</i> = 21)	7	14	8	<b>11</b>	4	6	<b>10</b>
<b>&lt; 5cm</b> ( <i>n</i> = 18)	14	4	1	<b>16</b>	0	2	<b>2</b>
<b>≥ 5 cm</b> ( <i>n</i> = 32)	2	30	18	<b>10</b>	13	9	<b>22</b>
<b>B. Ulcerado</b> ( <i>n</i> = 17)	9	8	4	<b>11</b>	3	3	<b>6</b>
<b>B. Exofítico/Polipóide</b> ( <i>n</i> = 10)	2	8	2	<b>5</b>	3	2	<b>5</b>
<b>B. Infiltrativo</b> ( <i>n</i> = 23)	5	18	13	<b>10</b>	7	6	<b>13</b>
<b>Metaplasia (-)</b> ( <i>n</i> = 15)	4	11	7	<b>7</b>	4	4	<b>8</b>
<b>Metaplasia (+)</b> ( <i>n</i> = 35)	12	23	12	<b>19</b>	9	7	<b>16</b>
<b>Hp (-)</b> ( <i>n</i> = 34)	12	22	11	<b>20</b>	6	8	<b>14</b>
<b>Hp (+)</b> ( <i>n</i> = 16)	4	12	8	<b>6</b>	7	3	<b>10</b>
<b>Ming Infiltrativo</b> ( <i>n</i> = 42)	13	29	18	<b>21</b>	11	10	<b>21</b>
<b>Ming Expansivo</b> ( <i>n</i> = 8)	3	5	1	<b>5</b>	2	1	<b>3</b>
<b>Intestinal</b> ( <i>n</i> = 25)	8	17	8	<b>12</b>	8	5	<b>13</b>
<b>Difuso/Misto</b> ( <i>n</i> = 25)	8	17	11	<b>14</b>	5	6	<b>11</b>
<b>T1</b> ( <i>n</i> = 9)	7	2	0	<b>8</b>	0	1	<b>1</b>
<b>T2</b> ( <i>n</i> = 7)	6	1	0	<b>7</b>	0	0	<b>0</b>
<b>T3</b> ( <i>n</i> = 13)	2	11	7	<b>4</b>	6	3	<b>9</b>
<b>T4</b> ( <i>n</i> = 21)	1	20	12	<b>7</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Ki-67 &lt; 50%</b> ( <i>n</i> = 10)	3	7	4	<b>6</b>	1	3	<b>4</b>
<b>Ki-67 [50-75]%</b> ( <i>n</i> = 13)	5	8	5	<b>7</b>	4	2	<b>6</b>
<b>Ki-67 &gt; 75%</b> ( <i>n</i> = 27)	8	19	10	<b>13</b>	8	6	<b>14</b>
<b>p53 (-)</b> ( <i>n</i> = 21)	9	12	5	<b>15</b>	3	3	<b>6</b>
<b>p53 [1%-15%]</b> ( <i>n</i> = 14)	3	11	6	<b>6</b>	5	3	<b>8</b>
<b>p53 &gt; 15%</b> ( <i>n</i> = 15)	4	11	8	<b>5</b>	5	5	<b>10</b>
<b>c-erb-B2 (-)</b> ( <i>n</i> = 34)	10	24	12	<b>18</b>	9	7	<b>16</b>
<b>c-erb-B2 (+)</b> ( <i>n</i> = 16)	6	10	7	<b>8</b>	4	4	<b>8</b>
<b>caderina-E Normal</b> ( <i>n</i> = 13)	6	7	4	<b>7</b>	2	4	<b>6</b>
<b>Caderina-E Anormal</b> ( <i>n</i> = 34)	8	26	14	<b>17</b>	10	7	<b>17</b>
<b>IMS (+)</b> ( <i>n</i> = 6)	2	4	2	<b>3</b>	3	0	<b>3</b>
<b>IMS (-)</b> ( <i>n</i> = 42)	12	30	17	<b>21</b>	10	11	<b>21</b>
<b>Marcadores Tumorais (-)</b> ( <i>n</i> = 22)	13	9	3	<b>16</b>	4	2	<b>6</b>
<b>Marcadores Tumorais (+)</b> ( <i>n</i> = 12)	1	11	10	<b>1</b>	6	5	<b>11</b>

**Quadro 34 - Características globais**

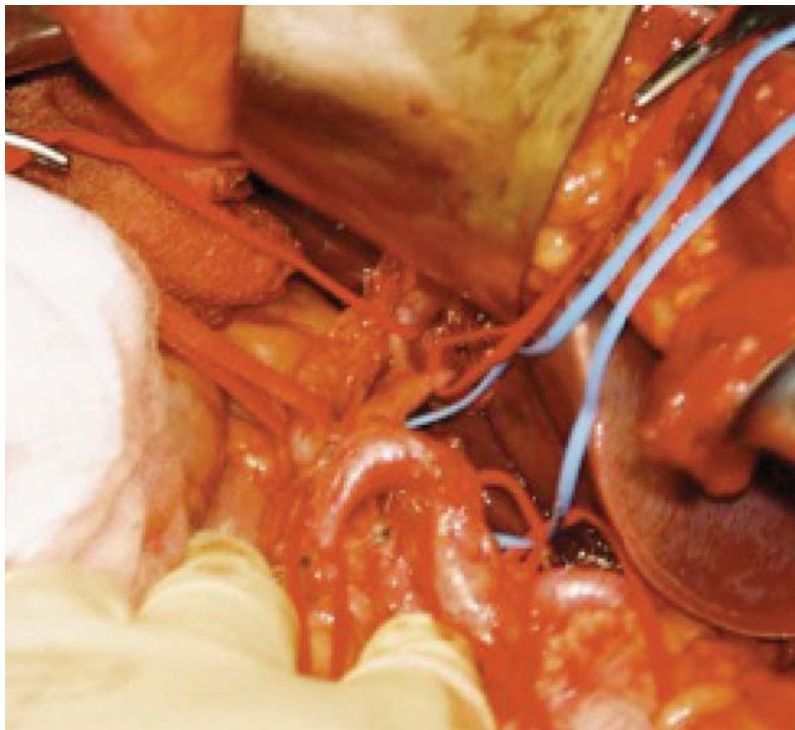
N0; N(+)- C. UICC + C. Japonesa

N>6 - C. UICC

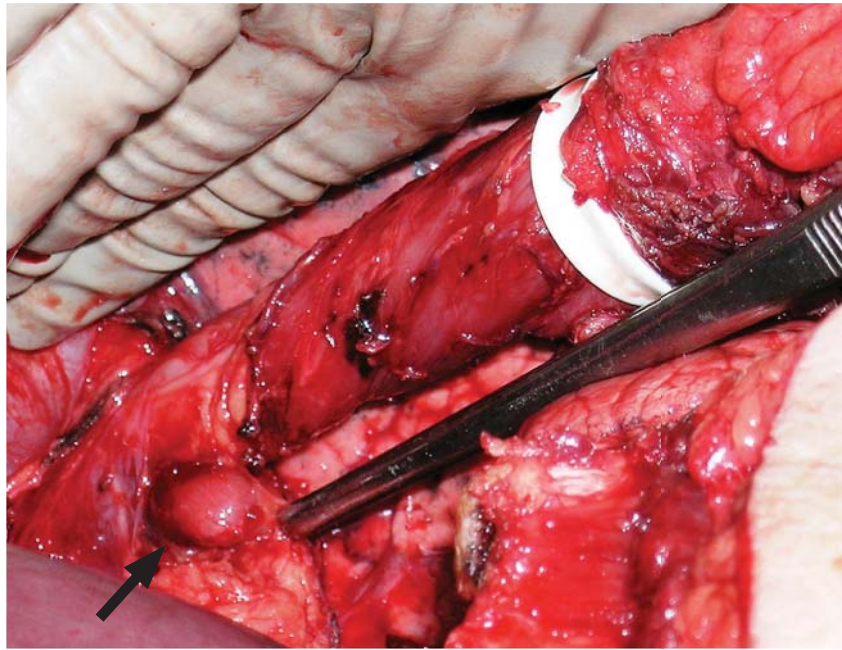
N0+N1; N2; N3+N4; N≥2 - C. Japonesa



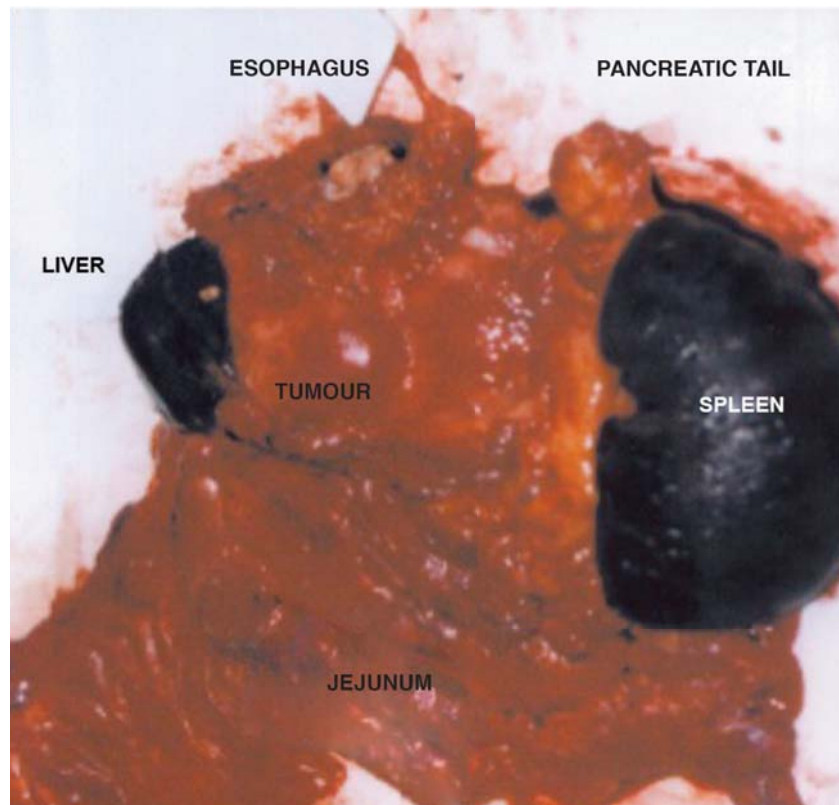
**Figura 21 – Linfadenectomia – Tronco celíaco e seus ramos (caso pessoal)**



**Figura 22 – Linfadenectomia.** Dissecção dos principais pedículos vasculares. Artérias esplénica, hepática comum, hepáticas direita e esquerda e gastro-duodenal (caso pessoal – presente série)



**Figura 23 – Linfadenectomia** – Gânglio mediastínico. Tumor do cárdia.  
(caso pessoal- presente série)



**Figura 24 – Ressecção multiorgânica.** – coto gástrico, esófago abdominal, ansas jejunais, cauda do pâncreas, baço e lobo esquerdo do fígado. Oito anos de sobrevivência  
(caso pessoal – presente série)



## V - DISCUSSÃO

O cancro gástrico continua a ser a segunda causa oncológica de morte a nível mundial.

Em Portugal foi até há poucos anos a primeira causa de morte por cancro. Embora se constate uma progressiva diminuição da incidência do carcinoma gástrico, como demonstraram Simões et al (2008), é ainda a segunda causa de morte, a curta distância do cancro colo-rectal, que é a primeira causa.

Os resultados do tratamento continuam decepcionantes, visto que as taxas de sobrevivência continuam muito baixas, em particular na Europa, de acordo com o estudo Eurocare 4, de 2007 (Bennino et al, 2007). Os resultados dependem por um lado de factores ligados ao tumor e por outro lado de factores ligados à terapêutica, em particular a cirurgia.

Atendendo à escassa eficácia das terapêuticas complementares, que, apesar dos avanços mais recentes, continuam a ter indicações limitadas, como foi demonstrado, entre outros, pelo Grupo de Estudo Holandês (Songu et al, 1999), Lin e Leach (2003), Shimada et al (2004) e Sasako et al (2005), a cirurgia constitui a única terapêutica com potencialidade curativa. Nas Japanese Guidelines considera-se que, quando for possível praticar cirurgia radical com linfadenectomia alargada R0 absoluta, a cirurgia pode ser considerada como terapêutica única nos estadios I, II e IIIa, posição que também é defendida por Roder et al (1995).

Vários autores, como é o caso de Siewert (1998) e de Kunisaki et al (2005) demonstraram que a metastização ganglionar é o factor de prognóstico independente mais importante, o que reforça a importância da linfadenectomia. A demonstração científica e a experiência acumulada evidenciaram que a cirurgia radical, com margens cirúrgicas de segurança, remoção completa do leito tumoral e linfadenectomia **D2**, constitui o tipo de cirurgia que permitiu marcada melhoria de resultados, conforme foi demonstrado por numerosos autores, em áreas geográficas variadas (Patiño, 1994; Maruyama et al, 1996; Otsuji et al, 1998; Siewert et al, 1999; Volpe et al, 2000; Hong et al, 2001; Roviello et al, 2002; Zhang et al, 2005; Sasako et al, 2008). **No entanto, como fica demonstrado na presente investigação, uma percentagem significativa de doentes não carece duma linfadenectomia tão extensa e, por outro lado este tipo de dissecação é insuficiente para outros doentes, os quais, de acordo com vários autores (Manzoni et al, 1996; Gunther et al, 2000; com Kunikasi et al, 2003; Gunji et al, 2003), podem beneficiar com uma dissecação mais extensa, pelo menos D3. Por seu lado Sasako et al (2008) demonstraram que a linfadenectomia D4 completa não aumenta a sobrevivência.**

**Ou seja, se a linfadenectomia D2 é a mais praticada, também se verifica que nem sempre é suficiente, mas não é inequívoco que dissecações mais alargadas aumentem a sobrevivência.**

**Sendo assim, a decisão quanto à extensão da linfadenectomia continua controversa e a ser motivo de debate científico internacional.**

**No estudo de 50 doentes, recorrendo a padrões clínicos, histopatológicos e oncobiológicos, procurámos identificar a situação da metastização ganglionar (estadio N), de modo a apoiar os critérios de decisão terapêutica.**

Seleccionámos os parâmetros de acordo com os dados da literatura e com os objectivos do estudo. Com o objectivo de aumentar o poder estatístico, fizemos agrupamentos de parâmetros.

Verificámos que existe relação entre a metastização ganglionar e parâmetros clínicos simples e parâmetros oncobiológicos sofisticados.

Este trabalho, que tem como principal limitação o número relativamente pequeno de doentes estudados, apresenta, no entanto, as vantagens de constituir uma série homogénea na metodologia de

abordagem, com parâmetros de cirurgia radical mantidos. Por outro lado, associa a avaliação de um grupo de factores que não tinham até aqui sido estudados em conjunto.

**Como aspecto inovador, foi possível definir um conjunto de parâmetros que nos permitem estabelecer, no pré-operatório, a previsão do estado de metastização ganglionar.** Se estes resultados puderem ser confirmados noutras séries com maior número de casos e, eventualmente, em populações com características diferentes e envolvendo vários centros, será possível uma abordagem diferente do carcinoma gástrico, com terapêutica individualizada e adaptada à situação de metastização ganglionar de cada doente.

## V.1. TERAPÊUTICA CIRÚRGICA

A discussão vai centrar-se na terapêutica cirúrgica, visto que outras modalidades de tratamento não constituem objectivo desta investigação.

A cirurgia de intenção curativa R0 implica:

1.A remoção completa do leito tumoral, o que pode obrigar a ressecções multiorgânicas. 2.A obtenção de margens cirúrgicas de segurança, o que pode obrigar a alargar a ressecção ao esófago ou ao duodeno. 3.A ressecção das áreas de drenagem linfática, com linfadenectomia D2, mas que pode ser inferior (D1) em casos particulares, ou superior (D3), o que constitui a maioria da presente série.

A revisão da literatura apresentada mais atrás, na Introdução, facultou-nos algumas noções importantes:

### V.1.1 – EXTENSÃO DA GASTRECTOMIA

O estudo da extensão adequada da gastrectomia não constitui objectivo da presente investigação. No entanto, a execução da gastrectomia está intimamente ligada à da linfadenectomia, pelo que existe uma forte interdependência entre as duas técnicas, condicionando os resultados do tratamento. Justifica-se, por isso, uma curta referência quanto às opções da gastrectomia.

Por outro lado, a definição da extensão adequada da gastrectomia é pouco polémica, visto que colhe consenso, apesar de algumas posições minoritárias divergentes. A opção entre a gastrectomia total ou subtotal depende da localização do tumor, do tipo histológico e do estadio.

Nos tumores proximais, ou seja, do cárdia e terço superior do estômago defende-se a gastrectomia total. Nos tumores do terço médio (corpo) defende-se a gastrectomia total. Alguns autores, como Siewert et al (1999) aceitam a gastrectomia subtotal desde que seja possível assegurar uma margem de segurança entre 5cm e 7cm. Nos tumores do terço distal defende-se a gastrectomia total, para os tumores de tipo difuso e a gastrectomia subtotal para os tumores de tipo intestinal. Stein considera que pode ser feita gastrectomia sub-total nos casos de tumores difusos desde que seja possível assegurar uma margem de segurança de 7cm.

A gastrectomia total diminui o risco de invasão das margens cirúrgicas, aumenta a radicalidade da cirurgia, facilita a execução da linfadenectomia e resolve o problema dos tumores multicêntricos (Rodrigues e Rocha, 2005).

Nos centros com experiência a gastrectomia total não determina aumento da mortalidade, mas determina aumento da morbilidade, conforme demonstraram Adachi et al (1997). Por sua vez, Degiuli et al (1997) referem 4,5% de mortalidade para a gastrectomia total e 1,3% para a sub-total.

Braga et al (1996) consideram que os resultados funcionais da gastrectomia total são piores que os da gastrectomia sub-total, sobretudo do ponto de vista metabólico, embora Costa et al (2006) não tenham detectado diferenças significativas.

Bernhardt et al (1999) consideram que a gastrectomia total concilia a duração de sobrevivência com a qualidade de vida, desde que não se associe esplenectomia.

A extensão do tumor pode obrigar a associar ressecções multiorgânicas à gastrectomia radical, como é descrito por Bloechle (1995), sem aumento de mortalidade.

No presente estudo, em função das características dos tumores operados, foram praticadas 12 gastrectomias sub-totais (24%) e 38 gastrectomias totais (76%).

Foram praticadas ressecções multiorgânicas de necessidade, associadas à gastrectomia em 14 casos (28%). As taxas de morbilidade e mortalidade corresponderam ao padrão definido na literatura e serão discutida mais adiante, em conjunto com a extensão da linfadenectomia.



## V.1.2 – EXTENSÃO DA LINFADENECTOMIA

A definição da extensão adequada da linfadenectomia envolve maior controvérsia do que a definição da extensão da gastrectomia.

Vários autores, como Siewert et al (1998) e Kunisaki et al (2005) demonstraram que o factor de prognóstico independente mais importante é o grau de metastização ganglionar, tanto no que respeita ao número de gânglios invadidos, como à percentagem dos gânglios invadidos em relação aos gânglios ressecados e como à distância de invasão em relação ao tumor primitivo. A partir desta noção foi ganhando importância o conceito de linfadenectomia alargada (dissecção ganglionar ao longo dos pedículos vasculares, à distância do tumor primitivo) e de linfadenectomia profilática (dissecção ganglionar abrangendo uma estação ganglionar em posição distal àquela que se supõe estar invadida). O fenómeno das micrometástases, não consideradas no estadiamento histológico tradicional, contribui para explicar as vantagens da linfadenectomia profilática (Harrison et al, 1998). Para padronizar a abordagem cirúrgica os autores japoneses agruparam os gânglios de drenagem linfática gástrica em 16 cadeias, que por sua vez se agrupam em 4 estações – 1, 2, 3 e 4, à quais correspondem os diferentes níveis de linfadenectomia.

Para além dos resultados já clássicos reportados no Japão por vários autores (Baba et al, 1995; Maehara et al, 1997; Kakeji et al, 1998; Inada et al, 2002; Sasako et al, 2008), vários autores, no Ocidente (Siewert et al, 1993; de Almeida et al, 1994; Viste et al, 1994; Patiño et al, 1994; Jatzco et al, 1995; Manzoni et al, 1996; Harrison et al, 1998; Roucos et al, 1998; Volpe et al, 2000; Roviello et al, 2002; Lewis et al, 2002; Collard et al, 2003; Smith et al, 2005 e McCulloch et al, 2005), demonstraram a melhoria de sobrevivência praticando a cirurgia radical com linfadenectomia alargada.

No mundo ocidental continua a ter forte implantação a cirurgia conservadora tradicional, suportada na Europa pelos trabalhos de Cuschieri et al (1999), do MRC no Reino Unido e de Bonenkamp et al (1999), do Grupo de Estudo Holandês, reportando sempre piores sobrevivências. Os trabalhos apoiaram-se nos resultados de hospitais com pequeno número de doentes operados.

Nos EUA a cirurgia conservadora tem sido defendida por DiSiena et al (2005), apresentando resultados paradoxais, em que a cirurgia conservadora permitiu melhores sobrevivências.

Os resultados dos cirurgiões conservadores americanos não foram suportados pelos centros oncológicos americanos prestigiados como o Memorial Sloan-Kettering Cancer Center e o Roswell Park Cancer Institute (Volpe et al, 2000; Hong et al, 2001).

Também as grandes séries de registo oncológico demonstraram a vantagem da linfadenectomia alargada (Lambert, 2002). Na Europa os resultados médios continuam desanimadores, com 24,1% de média de sobrevivência aos cinco anos (Beninno et al, 2007).

A prática da linfadenectomia alargada exige elevada capacidade cirúrgica e acompanha-se de aumento de morbilidade, mas não do aumento de mortalidade, como foi demonstrado por Siewert et al (1993, 1999).

As taxas de mortalidade variam de 0% e valores próximos de 1% nos centros mais diferenciados do Japão (Shimada et al, 2004; Sasako et al, 2008), Alemanha (Roucos et al, 1998) e EUA (Hong et al, 2001), para 10% a 13% na Grã-Bretanha (Cuschieri et al, 1999) e Holanda (Bonenkamp et al, 1999). A extensão da linfadenectomia continua, assim, a ser objecto de debate científico. Nas grandes séries a linfadenectomia **D1** apresenta sempre resultados menos satisfatórios. Por esse motivo, a linfadenectomia **D2** é a mais praticada nos centros oncológicos diferenciados.

A linfadenectomia **D3** permite um ligeiro aumento da sobrevivência, com a mesma taxa de complicações, quando comparada com a linfadenectomia **D2**, como demonstraram Manzoni

et al (1996), Kunikasi et al (2000), Gunther et al (2000) e Gunji et al (2003), tendo Ikeguchi et al (2000) demonstrado melhoria da sobrevivência e diminuição da mortalidade com a linfadenectomia **D3**.

Quanto à linfadenectomia **D4**, o estudo randomizado de Sasako et al (2008) demonstrou que, embora não aumente a mortalidade, não acrescentou benefício em relação à sobrevivência.

No Ocidente, salienta-se a metodologia da escola de Munique, que faz a ponte entre os vários níveis de extensão da linfadenectomia, quando à dissecação D2, em função da localização do tumor, associa uma dissecação D3 incompleta ou uma dissecação D4 também incompleta, constituindo uma dissecação **D2-D3-D4** (Siewert et al, 1999).

A extensão da linfadenectomia, avaliada pelo número de gânglios linfáticos dissecados, é diferente, de acordo com os autores, com a técnica e com os centros cirúrgicos considerados, variando de uma média de 42 a 66 gânglios ressecados no Japão, para 35 na Itália, 33 na Alemanha, 17 no Reino Unido ou 12 nos centros tradicionais americanos e portugueses, como se expõe no quadro 35.

Hong et al (2001) consideram que é necessário ressecar pelo menos 15 gânglios para se poder fazer o estadiamento dos tumores e Siewert et al (1998) consideram que é necessário ressecar 25 gânglios para se poder considerar uma linfadenectomia alargada D2.

### **V.1.3 – RESULTADOS DO PRESENTE ESTUDO**

Na série investigada registou-se um predomínio do sexo masculino (60%), o que está de acordo com os dados das séries internacionais.

Predominam os grupos etários mais avançados, o que também está de acordo com os dados da literatura.

Não se registou mortalidade intra-operatória.

Os níveis de mortalidade (6%) e morbidade (32%) correspondem ao padrão europeu e dos centros diferenciados nacionais, sendo favoráveis quando confrontados com os resultados dos centros não diferenciados a nível internacional, nomeadamente os defensores da cirurgia conservadora. No entanto, são mais graves que os dos centros de referência orientais e dos escassos centros de referência ocidentais.

A morbidade registada relacionou-se predominantemente com a manipulação do pâncreas, em particular no que se refere às complicações sépticas.

A taxa de ressecabilidade foi de 96%, o que é excepcional neste tipo de cirurgia, mas implicou uma elevada percentagem de ressecções multiorgânicas.

As características dos tumores operados determinaram que fossem praticadas predominantemente gastrectomias totais – 76%.

Numa percentagem significativa de casos foram praticadas ressecções multiorgânicas (28%),o que contribui para explicar a taxa de ressecabilidade conseguida.

No que respeita à extensão da linfadenectomia, foi feita predominantemente a dissecação até à terceira estação ganglionar. A análise pós-operatória dos gânglios ressecados mostra que foram feitas 2% de D2 incompleto, 10% D2, 22% D2/D3 e 66% D3. Em 36% dos casos a cirurgia D3 foi complementada com a dissecação parcial dos gânglios latero-aórticos acima dos pedículos renais, de acordo com a metodologia de Siewert, já referida. A extensão das linfadenectomias acompanhou a gravidade dos casos operados, tal como se descreve mais adiante.

Foram ressecados em média 35,7 gânglios por doente, o que é superior a todas as séries nacionais que foi possível consultar e superior à maioria das séries internacionais.

Em 74% dos doentes foram ressecados 25 gânglios ou mais, considerados como o mínimo para a cirurgia radical D2.

Detectou-se invasão ganglionar em 68% dos doentes, o que é superior a todas séries internacionais que foi possível analisar, mas que atesta a gravidade dos doentes operados nesta série (Quadro 36). A elevada extensão da linfadenectomia praticada permitiu verificar que em 36% dos tumores estavam invadidos mais que 20% dos gânglios ressecados, o que levou à conversão destes casos em R0 relativos. Na presente série a extensão da gastrectomia e a extensão da linfadenectomia foram semelhantes ou superiores às das séries de referência internacionais. A taxa de complicações foi similar à europeia. Os quadros 35, 36 e 40 permitem comparar os resultados da presente série com os resultados internacionais.

<b>EXTENSÃO DA LINFADENECTOMIA (NÚMERO MÉDIO DE GÂNGLIOS RESSECADOS)</b>	
<b>Cirurgia radical</b>	
– Japão - (Yasuda et al, 2002)	– 42,3 (D2 - D3)
– Alemanha (Moenig et al, 2005)	– 39 (D2)
<b>–Portugal-(Fradique - presente série)</b>	<b>– 35,7 (D2-D3 / D3 )</b>
– Alemanha - (Siewert et al, 1993)	– 33 (D2-D3)
– Itália - (Roviello et al, 2002)	– 31 - 35 (D2)
– China - (Wu et al, 2005 )	– 28,3 (D2)
– China - (Cai et al, 2001)	– 27,9
– Japão - (Nakajo et al, 2001)	– 26,2
– EUA-(M S K Cancer Center –Hong, 2001)	– 26 (D2)
– Áustria - (Jatzko et al, 1995)	– 25 (D2-D3)
– Portugal - (IPO - Bettencourt, 2006)	– 23 (D2)
–Portugal - (H.S. António- Nogueira, 2005)	–19,8 (D2-D3)
<b>Cirurgia conservadora</b>	
– UK- (MRC – Cuschieri et al, 1999)	– 17 (D2)
– Portugal - (CHLC - média)	– 12,2 (D1-D2)
– EUA - (Centros tradicionais)	– 12 (D0-D1)
– França - (Meyer et al, 2002)	– 8,4 (D1)

**Quadro 35 - Extensão da linfadenectomia (Cirurgia radical e cirurgia conservadora)**

<b>PERCENTAGEM DE DOENTES EM QUE FOI POSSÍVEL DETECTAR A METASTIZAÇÃO GANGLIONAR</b>	
<b>Portugal – (A.C. Fradique - presente série)</b>	<b>– 68%</b>
Alemanha – (Moenig et al, 2005)	– 65%
Portugal- (H.S.João - Sousa et al, 2001)	- 62,9%
China/Taiwan – (Wang et al, 2002)	– 62%
Portugal – (H.S. António – Nogueira et al, 2005)	– 52,7%
Itália – (Roviello et al, 2002)	– 52,1%
Portugal – (IPO – Bettencourt, 2006)	– 45%

**Quadro 36 - Doentes com metastização ganglionar**

Resultados da cirurgia radical:

Na investigação cujos resultados apresentamos não foi feita análise estatística da sobrevivência, atendendo à curta duração da evolução do estudo.

Da revisão da literatura exposta na Introdução ficou esclarecida a vantagem da cirurgia radical com linfadenectomia alargada, embora não haja consenso quanto aos limites desta cirurgia.

Os quadros 37, 38 e 39 mostram os resultados obtidos pelos centros que praticam cirurgia radical, comparados com alguns centros onde se pratica cirurgia conservadora.

<b>SOBREVIVÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA AOS CINCO ANOS</b>	
<b>Cirurgia radical (linfadenectomia alargada)</b>	
– Japão (Sasako et al, 2008)	– 70% -(D2 / D3 / D4)
– Alemanha (Siewert et al, 1993)	– Estadio II -45%;Estadio III – 30% (D2-D3)
– Itália (Manzoni et al, 1996)	– 68% (D3-D4); 63% (D2); 28% (D1)
– Bélgica (Collard et al, 2003)	– 66% (D2-D3)
– Portugal (IPO – Bettencourt et al, 2006)	– 62,4% (D2)
–Portugal (HS António–Nogueira et al,2005)	– 62% (D2-D3)
– Portugal (De Almeida et al, 1994)	– 61,3% (D2)
– Áustria (Jatzko et al, 1995)	– 57,7% (D2-D3)
– Taiwan (Wang et al, 2002)	– 57% (D2-D3)
– UK (Lewis et al, 2002)	– 56% (D2)
– China (Zhang et al, 2004)	– 51,2% (D2)
– EUA (Mayo Clinic – Soreide et al, 2004)	– 48% (D?)
<b>Cirurgia conservadora</b>	
– França (Meyer et al, 2002)	– 41% (D1-D2)
– UK (MRC – Cuschieri et al, 1999)	– 33% (D2 ?)
– EUA (Wanebo et al, 1996)	– 26,3% (D2 ?)
– Holanda (Bonenkamp et al, 1999)	– 22% (D2 ?)
–EUA (Lambert, 2002)	– 19,2% (D1 ?)
<b>Média Europeia</b> (Beninno et al, 2007)	– 24%

**Quadro 37 - Sobrevivência pós-operatória (Cirurgia radical e cirurgia conservadora)**

Como se constata, os centros que praticam cirurgia radical apresentam melhores sobrevivências, independentemente da área geográfica, o que contraria a tese da “doença diferente” no oriente.

<b>EVOLUÇÃO TEMPORAL DA SOBREVIVÊNCIA</b> (Lambert, 2002)				
	1975-79	1980-84	1985-89	1990-94
<b>Cirurgia radical – ( linfadenectomia alargada)</b> Japão (Osaka Cancer Registry)	31,6%	40,2%	46,8%	48,2%
<b>Cirurgia conservadora</b> EUA (SEER Registry)	16,2%	17,2%	18,4%	19,2%

**Quadro 38 - Evolução da sobrevivência pós-operatória (Cirurgia radical e cirurgia conservadora)**

Como se constata, a sobrevivência global foi sempre melhorando no Japão nas últimas décadas. Pelo contrário, nos EUA manteve-se em valores muito baixos, sempre inferiores a metade do que se verificou no Japão. (Quadro 39)

<b>SOBREVIVÊNCIA POR ESTÁDIOS</b>						
(Siewert et al, 1993; Pinheiro et al, 1999; Ashley et al, 1999; Zhang et al, 2005)						
	<b>Cirurgia radical</b>				<b>Cirurgia conservadora</b>	
	Maruyama Japão	MSKCC USA	Zhang China	Siewert Alemanha	Pinheiro Holanda	Am. Coll. Surg. USA
Estadio I	91%	84%	90,4%	-	70%	50%
Estadio II	72%	61%	67,9%	45%	37%	29%
Estadio III	44%	29%	36,7%	30%	11%	13%
Estadio IV	9%	25%	8,6%	-	-	9%

**Quadro 39 - Sobrevivência por estádios (Cirurgia radical e cirurgia conservadora)**

Verificamos assim que a cirurgia radical permitiu sempre melhores resultados, independentemente do estadio e da área geográfica.

Da revisão da literatura conclui-se que este tipo de cirurgia, embora não aumente a mortalidade, implica uma **elevada taxa de morbidade, que varia de 17% a 36%**. Na série da presente investigação a taxa de morbidade foi de 32%.

**Torna-se por isso importante tentar definir um método de previsão da invasão ganglionar, de modo a poder adaptar a extensão da linfadenectomia às condições de cada doente em particular. Procurou-se identificar os tumores que não invadem as cadeias ganglionares distais. Será assim possível poupar um número significativo de doentes aos riscos da morbidade inerente à abordagem cirúrgica radical, ainda que consideremos que, como já expusémos, esta abordagem não implica aumento da mortalidade.**

Apresenta-se a comparação entre as taxas de mortalidade verificadas:

<b>MORTALIDADE OPERATÓRIA</b>	
– Japão (Shimada et al, 2004)	0% - (D2)
– China (Wu et al, 2004)	0% - (D1); 0% (D3)
- Japão (Sasako et al, 2004)	0,8% -(D2); 0,8% -(D4)
– Japão (Maruyama et al, 1999)	1% - (D2 - D3)
– EUA ( MSKCC - Hong et al, 2001)	1,1% - 3% - (D2)
– Alemanha (Roucos et al, 1998)	1,3% - (D2)
– Japão (Ikeguchi et al, 2000)	1,4% - (D3); 2,5% - (D2); 3,7% - (D1)
– Itália (Degiuli et al, 1997)	2,5% - (D2-D3)
– Taiwan (Wang et al, 2002)	3,3% - (D2-D3)
- Portugal (H.S.João – Sousa et al, 2000)	3,5% - (D2)
– Portugal (Mendes Almeida et al, 1994)	3,6% - (D2)
– Alemanha (Siewert et al, 1993)	5,2% - (D2-D3)
– <b>Portugal (Fradique - Presente série)</b>	<b>6% -( D2 ; D3)</b>
– Áustria (Jatzko et al, 1995)	6,8% - (D2-D3)
– Portugal (IPO –Bettencourt, 2006)	6,9% - (D2)
– EUA (American College of Surgeons – Ashley, 1999)	7% - (D?)
– Portugal (H.S. António – Nogueira et al, 2005)	7,6% - (D2-D3)
– <b>Média Europeia</b> (Patiño, 1994)	<b>8%</b>
– França (Meyer et al, 1995)	8% (D?)
–UK (Lewis et al, 2002)	8,3% - (D2)
– Holanda (Bonenkamp et al, 1999)	10% - (D2); 4% - (D1)
– UK (MRC – Cuschieri et al, 1999)	13% - (D2)

#### **Quadro 40 - Mortalidade pós-operatória**

Como se constata, os centros que atingiram elevada diferenciação na cirurgia radical apresentam taxas de mortalidade mais reduzidas (Quadro 40).

Verifica-se, comparando a série em estudo com os dados da literatura de referência, que na presente série foi possível atingir elevados níveis de radicalidade, mantendo taxas de morbilidade e mortalidade dentro dos padrões internacionais.

Quando se analisam as taxas de morbilidade e mortalidade da série investigada, deve-se ter em consideração o grupo etário, os estadios dos tumores e a extensão da cirurgia (gastrectomia, linfadenectomia e ressecções combinadas).

**Síntese** - De acordo com os conceitos expostos, a maioria dos tumores tinha indicação para gastrectomia total. Na série em estudo foi praticada gastrectomia total em 76% dos casos. Em 28% dos casos a gastrectomia foi complementada com ressecções multiorgânicas.

A revisão das grandes séries de autores experientes, assim como dos grandes registos oncológicos orientais e ocidentais demonstrou o aumento de sobrevivência com a cirurgia radical, com linfadenectomia alargada. A curta duração do presente estudo não permitiu uma avaliação estatística da sobrevivência.

A extensão da linfadenectomia é um dos parâmetros com maior relevância neste tipo de cirurgia. A maior parte dos centros oncológicos pratica linfadenectomia D2. No entanto alguns centros no Oriente defendem a linfadenectomia D3, demonstrando um ligeiro aumento da sobrevivência, sem aumento das complicações. No Ocidente, a escola de Munique defende o alargamento a algumas estações D3 e, parcialmente, D4. Os estudos prospectivos randomizados demonstraram que a linfadenectomia D4 completa não melhorou os resultados.

Os centros treinados na cirurgia radical reportaram aumento da morbilidade, com diminuição da mortalidade.

Na presente série foram atingidos parâmetros de radicalidade cirúrgica superiores aos da maior parte das séries internacionais, no que respeita à extensão da gastrectomia e da linfadenectomia. Tanto quanto foi possível verificar, é a série em que, a nível internacional, foi detectada a maior percentagem de doentes com metastização ganglionar.

A mortalidade foi inferior à média europeia, mas superior à das melhores séries de referência.



## V.2- ANÁLISE DO RISCO DE METASTIZAÇÃO GANGLIONAR EM GERAL E DAS CADEIAS DISTAIS EM PARTICULAR

Têm sido utilizados múltiplos parâmetros para identificar os doentes em risco de apresentarem metastização ganglionar.

Discutiremos inicialmente as características individuais dos vários parâmetros estudados.

### V.2.1 – PARÂMETROS ANÁTOMO-CLÍNICOS

#### a) – LOCALIZAÇÃO DOS TUMORES

Em Portugal continuam a predominar os tumores de localização distal, como foi demonstrado por Sousa et al (2001), que verificaram também que os tumores distais se acompanham de melhor sobrevivência.

A localização tem influência no comportamento dos tumores, quer em termos gerais, quer no que respeita à **metastização ganglionar**, embora para Kykuchi et al (2003) não tenha sido possível definir o padrão de distribuição da metastização.

Nitti et al (2008) consideram que os tumores proximais apresentam sempre factores de prognóstico mais graves, incluindo a **metastização ganglionar**.

Hong et al (2001) mostraram que a **metastização ganglionar** diminui em frequência do cárdia para o antro.

Hanazaki et al (1999) mostraram que a frequência de metastização das várias cadeias varia em função da localização do tumor, sendo que nos tumores do terço distal as cadeias mais frequentemente invadidas são a 3 (38%), a 4 (35%), a 6 (49%) a 7 (23%) e a 8 (25%). Nos tumores do terço médio as cadeias mais frequentemente invadidas são a 1 (16%), a 3 (40%), a 4 (31%), a 6 (15%) e a 7 (22%). Nos tumores do terço proximal as cadeias mais frequentemente invadidas são a 1 (31%), a 2 (13%), a 3 (39%), a 7 (19%) e a 9 (13%).

No presente estudo confirmámos que os tumores apresentavam predominantemente uma localização distal – antro (21) ou antro e corpo (8), representando 58% dos casos. Os tumores proximais (cárdia + fórnix) representam apenas cerca de um quarto dos casos (12 casos, ou seja 24%). Os restantes 9 (18%) localizam-se no corpo, dos quais um em coto gástrico.

Os adenocarcinomas do cárdia são discutidos no conjunto dos tumores do terço proximal visto que, como demonstraram Sousa et al (1997, 2001, 2002), os tumores do cárdia partilham características oncobiológicas com os tumores do fundo/corpo, como a expressão de c-erb-B2 e, em particular, no que respeita à **metastização ganglionar**.

O tumor do coto gástrico é discutido com o conjunto dos tumores do terço médio visto que, como demonstraram Sousa et al (2001), os tumores do coto partilham características com os tumores do cárdia e do fundo/corpo, em particular no que respeita à **metastização ganglionar**. Por outro lado, tendo sido neste caso a intervenção prévia uma antrectomia, a localização justa-anastomótica do tumor correspondia ao corpo do estômago intacto.

Constatou-se que não se verificou inversão para predomínio das localizações proximais, ao contrário do que é descrito por alguns autores ocidentais.

Dos 29 tumores distais, 11 (37,9%) eram transpilóricos, com predomínio dos tumores difusos.

Nos tumores proximais verificou-se ligeiro predomínio do tipo histológico difuso ou misto (58,3%), enquanto se verificou ligeiro predomínio do tipo intestinal (56,7%) nos tumores do corpo e antro.

Nos tumores proximais constatámos um predomínio dos estadios avançados, de mau prognóstico, IIIb e IV (69,2%), o que não se verificou no corpo (47%) e no antro (50%).

No que se refere à **metastização ganglionar**, esta verificou-se mais frequentemente nos tumores proximais, comparando com o corpo e com o antro. Em todas as localizações, mais de metade dos tumores apresentavam metástases ganglionares.

Os tumores proximais invadiram um maior número de gânglios (classificação N unificada – UICC). No entanto, quando consideramos a invasão das cadeias distais (classificação N japonesa) constatase que esta se verificou mais frequentemente nos tumores proximais, mas também se encontrou com frequência nos tumores do antro.

Os tumores do corpo foram os que invadiram menor número de gânglios e os que invadiram menos frequentemente as cadeias ganglionares distais.

As cadeias mais frequentemente invadidas, em função da localização foram as seguintes:

<b>a) - TUMORES DO TERÇO PROXIMAL (12 casos)</b>
<b>Cadeia 1 – 5 casos (35,7%)</b>
<b>Cadeia 3 – 9 casos (64,2%)</b>
<b>Cadeia 4 – 4 casos (28,5%)</b>
<b>Cadeia 10 – 3 casos (21,4%)</b>

Quadro 41.a - Cadeias mais metastizadas

<b>b) - TUMORES DO TERÇO MÉDIO (17 casos)</b>
<b>Cadeia 3 – 10 casos (62,5%)</b>
<b>Cadeia 4 – 4 casos (25%)</b>
<b>Cadeia 7 – 4 casos (25%)</b>
<b>Cadeia 8 – 4 casos (25%)</b>

Quadro 41.b - Cadeias mais metastizadas

<b>c) - TUMORES DO TERÇO DISTAL (21 casos)</b>
<b>Cadeia 3 – 9 casos (45%)</b>
<b>Cadeia 4 – 7 casos (35%)</b>
<b>Cadeia 6 – 7 casos (35%)</b>
<b>Cadeia 8 – 5 casos (25%)</b>
<b>Cadeia 11 – 5 casos (25%)</b>

Quadro 41.c - Cadeias mais metastizadas

Considerando a Classificação UICC, verificámos que os 16 tumores **N0** e os 15 tumores **N1** tinham predominantemente uma localização distal.

Quanto aos 7 tumores **N2** e aos 12 tumores **N3**, ou seja, o conjunto dos tumores que invadiam um elevado número de gânglios, localizavam-se predominantemente nas duas extremidades, com ligeiro predomínio dos tumores proximais. Constatámos que os tumores do corpo foram aqueles que menos frequentemente invadiram um grande número de gânglios.

Considerando a **Classificação Japonesa**, verificámos igualmente que os 16 tumores **N0** e os 15 tumores **N1** tinham predominantemente uma localização distal.

Quanto aos 14 tumores **N2**, verificámos que diminuiu a localização distal, com 21,4%, enquanto 35,7% eram proximais e 42,9% localizavam-se no corpo.

No que respeita aos 11 tumores **N3** ou **N4**, 27,3% eram proximais, 18,2% localizavam-se no corpo e 54,5% localizavam-se no antro. Constatámos que os tumores que invadiam com maior frequência as cadeias ganglionares mais distais se localizavam predominantemente no antro.

Os tumores proximais encontravam-se nos estadios TNM – I a IIIa, em que de acordo com Siewert et al (1999), a cirurgia é só por si solução suficiente, em 30,7% dos casos, enquanto nos tumores do terço médio esta situação se verificou em 52,9% e nos tumores do terço distal em 50%.

Os resultados do presente estudo estão de acordo com a literatura no que respeita à maior gravidade em geral dos tumores proximais e, em particular, no que respeita à incidência da **metastização ganglionar**. No entanto, quando considerámos a metastização das cadeias mais distais, de nível 3 e 4, que estão fora do alcance duma linfadenectomia D2, verificámos que foi mais frequente nos tumores do antro. Estes achados são consistentes com a abordagem da escola de Munique, de Siewert et al (1999), que alargam a dissecação linfática nos tumores do terço proximal e nos do antro.

Na nossa série, quando considerámos o conjunto dos tumores que ultrapassavam os estadios N0+N1, ou seja, os que invadiam as estações distais de níveis 2+3+4, verificámos que os tumores localizados no terço proximal invadiam as cadeias ganglionares distais em 58,3% dos casos, enquanto os tumores localizados no terço médio e no terço distal poupavam as cadeias distais respectivamente em 58,8% e em 52,3% dos casos.

No entanto, aplicando o Teste de Qui-Quadrado obtivemos um valor  $p = 0,66$ , ou seja, não se verificou evidência, com significado estatístico, de associação entre a localização do tumor e a metastização das cadeias ganglionares.

**Síntese** - Os estudos elaborados em Portugal demonstram que continuam a predominar os tumores de localização distal, o que também se verifica na presente série.

Os vários autores referem que a metastização ganglionar é mais frequente nos tumores proximais, o que foi confirmado no nosso estudo, que revelou também que os tumores proximais invadiam um maior número de gânglios e invadiam frequentemente as cadeias ganglionares distais. No entanto, quando considerámos em separado as estações ganglionares de níveis 3 e 4, verificámos que estas foram mais frequentemente invadidas pelos tumores distais.

A metastização das várias cadeias ganglionares varia com a localização. No nosso estudo, no caso dos tumores proximais, as cadeias mais frequentemente invadidas foram, por ordem decrescente, a 3, a 1, a 4 e a 10. Nos tumores do terço médio, também por ordem decrescente, as cadeias mais frequentemente invadidas foram a 3 e depois, com a mesma frequência, a 4, a 7 e a 8. Nos tumores do terço distal as cadeias mais frequentemente invadidas foram a 3, a 4, a 6, a 8 e a 11. Estes dados estão muito próximos dos descritos na literatura.

Na nossa série os tumores proximais estavam mais frequentemente em estadios mais avançados, ao contrário do que se passou com os tumores distais.

O estudo estatístico não revelou associação com significado entre a localização do tumor e a invasão, ou não, das cadeias ganglionares distais.

## b) – DIMENSÃO DOS TUMORES

A dimensão tem sido relacionada com o prognóstico do carcinoma gástrico. Alguns autores correlacionam a dimensão com a oncobiologia, estabelecendo relações da dimensão com o índice proliferativo determinado pela expressão de Ki-67 (Yonemura et al, 1990), com a expressão de MUC1 (Wang et al, 2003) ou com a expressão de c-erb-B2 (Sato et al, 1997).

A dimensão foi também relacionada com a **metastização ganglionar**, quer em relação ao “early cancer” por DiSiena et al (1997) e pelo Grupo Italiano Para o Estudo do Cancro Gástrico (Folli et al, 2001), quer em relação à metastização ganglionar em geral por Kim et al (1994), quer em relação à metastização do hilo esplénico por Takeuchi et al (2001) e por Kikuchi et al (2003).

No presente estudo a dimensão surge como um factor importante a ter em conta.

Na série global predominavam os tumores com grandes dimensões, visto que 64% tinham 5cm ou mais de maior dimensão.

Os tumores com menos que 5cm eram predominantemente de tipo intestinal, enquanto os tumores com 5cm ou mais eram predominantemente de tipo difuso ou misto.

A dimensão relacionou-se com a profundidade de invasão da parede, visto que 77,8% dos tumores com menos que 5cm eram T1 ou T2, enquanto na série global esta situação se verificava em 32% dos casos. Por outro lado, os tumores com uma dimensão de 5cm ou mais eram T3 ou T4 em 93,8% dos casos, o que na série global se verificava em 68% dos tumores.

A dimensão relacionou-se igualmente com a **metastização ganglionar**, visto que nos tumores com menos que 5cm esta se verificava em apenas 22,2% dos casos, enquanto nos tumores com 5cm ou mais a metastização se verificava em 93,8%. Na série global a metastização verificava-se em 68% dos doentes.

Considerando a Classificação UICC, ou seja o número de gânglios invadidos, os tumores com menos que 5cm encontravam-se nos estadios N0 ou N1 em 94,5% dos casos, o que na série global se verificavam em 62%. Pelo contrário, os tumores com 5cm ou mais encontravam-se nos estadios N2 ou N3 em 56,3% dos casos, enquanto na série global esta situação se verificava em 38% dos casos.

Considerando a Classificação Japonesa, os tumores com menos que 5cm encontravam-se nos estadios N0 ou N1 em 88,9% dos casos, o que na série global se verificava em 52%. Pelo contrário, os tumores com 5cm ou mais encontravam-se nos estadios N2, N3 ou N4 em 68,8% dos casos, situação que na série geral se verificava em 48%.

Confirmou-se assim, de acordo com a literatura, a maior gravidade dos tumores com grandes dimensões.

Verificámos, assim, que a maioria de 88,9% dos tumores com menos que 5cm, não invadia as cadeias ganglionares distais, as quais estavam invadidas em 68,7%, no caso dos tumores com dimensão igual ou superior a 5cm.

Constatou-se que existe associação com significado estatístico entre a dimensão e a metastização das cadeias ganglionares distais ( $p < 0.001$ ).

A dimensão relacionava-se igualmente com o Estadio **TNM**, visto que 77,8% dos tumores com menos que 5cm se encontravam no Estadio I, enquanto na série global apenas 30% se encontravam neste estadio. Por outro lado, 71,9% dos tumores com 5cm ou mais encontravam-se no Estadio IV, o que na série global se verificava em 48%.

O presente estudo confirmou e reforçou as noções já desenvolvidas noutros trabalhos quanto ao valor

prognóstico da dimensão do tumor e caracterizou a relação da dimensão com a metastização das cadeias ganglionares distais.

**Síntese** - Vários estudos têm relacionado a dimensão do tumor com vários parâmetros, incluindo a **metastização ganglionar**, verificando-se que os vários parâmetros apresentam maior gravidade nos tumores de maiores dimensões. Na série que estudámos predominaram os tumores de grandes dimensões, os quais invadiam em profundidade a parede gástrica. Verificámos também que os tumores de maiores dimensões apresentavam **metastização ganglionar** com muito elevada frequência, ao contrário dos tumores com pequenas dimensões. Quando considerámos a Classificação UICC, verificámos que os tumores com grandes dimensões invadiam um maior número de gânglios. Quando considerámos a Classificação Japonesa, verificámos que os tumores com menos que 5cm não invadiam as cadeias ganglionares distais em 88,9% dos casos, as quais estavam invadidas em 68,7% dos casos de tumores com 5cm ou mais. Confirmou-se uma associação com significado estatístico entre a dimensão e a metastização das cadeias ganglionares distais ( $p < 0.001$ ).  
Os tumores com maiores dimensões estavam mais frequentemente nos estadios TNM mais avançados.

### c) CLASSIFICAÇÃO DE BORRMANN

De acordo com os dados da literatura, a Classificação de Borrmann tem valor prognóstico em relação a vários parâmetros.

Acetta et al (2005) mostraram que se relaciona com a invasão em profundidade T, com as **metástases ganglionares** e à distância, com o estadio TNM e com a sobrevivência, referindo que o Tipo IV apresenta os piores indicadores nestes parâmetros. McNeel et al (1958) demonstraram que a classificação se relaciona com as **metástases ganglionares** e com a sobrevivência, sendo o Tipo IV o de pior prognóstico. Moenig et al (2001) demonstraram que se relaciona com a metastização do hilo esplénico, que também é mais frequentes no Tipo IV.

No presente estudo verificámos que predominavam os tumores infiltrativos ou deprimidos (46%) com ou sem ulceração, seguindo-se os ulcerados (34%) e os exofíticos, polipoides ou fungiformes (20%), com ou sem ulceração.

Os tumores de tipo infiltrativo predominavam no antro (47,8%); os tumores de tipo ulcerado predominavam no corpo (41,1%) e os tumores de tipo exofítico predominavam igualmente no corpo (50%). No entanto, as diferenças percentuais foram pequenas.

Nos tipos infiltrativo e exofítico predominavam os tumores com 5cm ou mais (69,5% e 80%, respectivamente), enquanto nos tumores de tipo ulcerado predominavam os tumores com menos que 5cm (52,9%).

Os tumores ulcerados invadiam a parede em menor profundidade que a série geral, enquanto os tumores exofíticos e infiltrativos invadiam a parede mais profundamente que a série geral.

Enquanto nos tumores ulcerados não se encontrou relação com o tipo histológico, nos tumores exofíticos predominava o tipo intestinal e nos infiltrativos predominava o tipo difuso.

Constatou-se que havia relação com a **metastização ganglionar**. Verificou-se que nos tumores ulcerados era menos frequente que na série geral (47%), enquanto nos infiltrativos (78,3%) e nos exofíticos ou polipóides (80%) era mais frequente.

A invasão de maior número de gânglios ( N2 e N3 da Classificação UICC) verificou-se nos tumores de tipo infiltrativo (56,5%), sendo mais poupados os tumores dos tipos ulcerado (23,5%) e exofítico ou polipóide (20%).

A metastização até à estação ganglionar de nível 2 (N2 da Classificação Japonesa) era menos frequente nos tumores ulcerados (17,6%) do que nos exofíticos ou polipóides (30%) e nos infiltrativos (30,4%). A metastização das estações ganglionares de nível 3 ou 4 (N3 e N4 da Classificação Japonesa) verificou-se com uma frequência ligeiramente inferior nos tumores ulcerados (17,6%) do que nos tumores exofíticos ou polipóides (20%) e nos infiltrativos (26,1%).

Quando consideramos a invasão ou não das estações ganglionares distais, de níveis 2+3+4 (estádios N2+N3+N4) verificámos que nos tumores de tipo ulcerado estavam poupadas na maioria de 64,7% dos casos, enquanto nos tumores de tipo infiltrativo estavam invadidas na maioria de 56,5% dos casos. Nos tumores com crescimento exofítico, a invasão verificou-se em 50% dos casos

Quando considerámos o Estádio TNM, verificámos que os tumores ulcerados estavam em estádios mais precoces, enquanto os tumores exofíticos, polipóides e infiltrativos estavam em estádios mais avançados.

Os resultados do estudo confirmaram os resultados descritos na bibliografia e acrescentaram mais algumas noções relevantes quanto ao valor prognóstico da Classificação de Borrmann, em particular, quanto à metastização das cadeias ganglionares distais, sendo o tipo ulcerado o de melhor prognóstico e o infiltrativo o de pior prognóstico, embora as diferenças não atinjam o limiar de significância estatística ( $p=0,410$ ).

**Síntese** - Os dados referidos na literatura relacionam a Classificação de Borrmann com vários factores de prognóstico, em particular a invasão em profundidade da parede gástrica, a **metastização ganglionar**, a metastização à distância e o estadio TNM.

É referido que o Tipo IV (Infiltrativo) apresenta os piores indicadores.

O nosso estudo está de acordo com os dados referenciados na literatura.

Predominaram os tumores de tipo infiltrativo, os quais eram mais frequentes no antro.

A **metastização ganglionar**, os tumores de grandes dimensões, a invasão em profundidade da parede, a metastização num grande número de gânglios e a metastização das cadeias ganglionares distais foi menos frequente nos tumores de tipo ulcerado.

No entanto, não se verificou associação com significado estatístico entre a Classificação de Borrmann e a metastização das cadeias ganglionares distais.

Os tumores de tipo infiltrativo apresentaram piores indicadores.

#### d) GASTRINA SÉRICA

Wroblewski et al (2002) demonstraram que a gastrina influencia a remodelação da mucosa gástrica e estimula a invasão das suas células. Tang et al (2004) consideram que a gastrina pode estar envolvida no processo inicial de carcinogénese. Szabó et al (2000) demonstraram que a gastrina estimula a proliferação das células do carcinoma gástrico.

Konturek et al (1997) demonstraram que os doentes com carcinoma gástrico apresentam níveis elevados de gastrina sérica, o que foi confirmado por Soran et al (2000) em 23,5% dos casos, os quais morreram todos no primeiro ano.

Apesar de a gastrina sérica ser valorizada como factor de prognóstico, não encontramos referências quanto à influência da gastrina na **metastização ganglionar**.

A gastrina sérica foi doseada em 12 doentes, estando elevada em metade dos casos.

Nesta pequena amostra a gastrina sérica não mostrou valor prognóstico, não sendo possível confirmar os dados da literatura.

A metastização das cadeias ganglionares distais verificou-se em 50% dos casos com níveis de gastrina normais e em 66,7% dos casos com níveis elevados. No entanto as diferenças não atingiram o limiar de significância estatística ( $p = 1.0$ ).

**Síntese** - A gastrina sérica é referida por vários autores como um factor de prognóstico.

Na presente série o número de doentes em que foi avaliada a gastrina é demasiado pequeno para que se possam tirar conclusões. A título exemplificativo, não foi possível relacionar a gastrina com nenhum factor de prognóstico, em particular com a metastização ganglionar, cuja frequência foi igual nos tumores com ou sem elevação da gastrina sérica.

Quando considerámos a metastização das cadeias ganglionares distais, verificámos que era mais frequente nos tumores que se acompanham de níveis elevados de gastrina, embora as diferenças não tenham atingido o limiar de significância estatística.

#### e) ALTERAÇÕES METABÓLICAS

O carcinoma gástrico acompanha-se com frequência de alterações metabólicas.

Hang et al (2005) relacionaram as alterações metabólicas com a diminuição da insulina e da leptina.

Garófolo et al (2005) consideram que as alterações metabólicas se relacionam com o estado de catabolismo induzido pelo tumor.

Vários autores confirmaram a diminuição do peso e da massa corporal nos doentes com carcinoma gástrico (Butters et al, 1996; Zhang et al, 2003; Murphy et al, 2004; Kiyama et al, 2005).

Quanto às alterações metabólicas pós-operatórias, Bae et al (1998) demonstraram que há compromisso da absorção das gorduras, com depleção da gordura corporal. Tsuburaya et al (1993) demonstraram que a perda de peso está associada à diminuição da albumina e da pré-albumina.

Garófolo et al (2005) consideram que a avaliação deve ser feita recorrendo à antropometria, com medição da circunferência do braço e da prega cutânea tricípital. Simons et al (1995) defendem o uso da bioimpedância.

No presente estudo foram avaliados o hipermetabolismo, a desnutrição e as alterações da composição corporal.

##### e.1)-Hipermetabolismo.

Em vários estudos é referido o hipermetabolismo ligado ao tumor. Não foi possível encontrar documentação que mostre a quantificação do gasto metabólico e da sua relação com as características do tumor.

No presente estudo, o gasto metabólico foi quantificado com o monitor Deltatrac e relacionado com as características do tumor.

Como o hipermetabolismo pós-operatório é influenciado não só pela doença oncológica, mas também pelo “stress” cirúrgico, o estudo foi feito apenas em relação à fase pré-operatória. Nos 28 doentes avaliados no pré-operatório, verificou-se hipermetabolismo em 13 (46,4%).

Considerando os doentes em que o hipermetabolismo se verificava no pré-operatório, constatámos

que maioritariamente (84,6%) se tratava de tumores com mais que 5cm e que predominavam os tumores com invasão em profundidade, em que 76,9% eram T3 ou T4.

Quanto à **metastização ganglionar**, esta verificava-se em 77% dos 28 doentes: na maioria (61,5%) estavam envolvidos numerosos gânglios (N2+N3) e, em 69,2%, estavam invadidas as cadeias distais (N2+N3+N4).

Confirma-se, assim, que o carcinoma gástrico se acompanha de hipermetabolismo, tal como é sugerido mas não quantificado na literatura disponível e demonstrou-se que o hipermetabolismo se verificava predominantemente nos tumores de grandes dimensões, que invadiam em profundidade e com extensa metastização ganglionar.

#### e.2)- Desnutrição

Como o objectivo é avaliar as consequências do cancro gástrico no estado de nutrição e como os dados pós-operatórios são influenciados pelas consequências da cirurgia, apenas analisámos os dados referentes ao estado de nutrição na fase pré-operatória.

A avaliação do estado de nutrição foi feita em 37 doentes na fase pré-operatória, monitorizando os seguintes parâmetros – antropometria, proteínas séricas totais, albumina, pré-albumina e transferrina. A avaliação pré-operatória revelou compromisso de pelo menos um parâmetro em 29,7% dos doentes, nos quais em 18% o tumor se localizava no terço proximal, em 9% no corpo e em 72,7% no terço distal – antro.

Os tumores que se acompanhavam de desnutrição tinham 5cm ou mais em 81,8% dos casos.

Quanto à invasão em profundidade, predominavam os tumores T3 + T4, com 90,9% dos casos.

A **metastização ganglionar** verificava-se em 100% dos casos, constatando-se que em 81,8% estavam invadidos numerosos gânglios (N2+N3) e em 100% dos casos estavam invadidas as cadeias distais (N2+N3+N4).

Confirmou-se assim o conceito exposto por vários autores de que o carcinoma gástrico se acompanha de desnutrição e demonstrou-se que esta se verifica predominantemente nos tumores do antro, de grandes dimensões e que invadem em profundidade.

Não se verificou desnutrição nos tumores sem metástases ganglionares ou que só invadiam a primeira estação ganglionar.

#### e.3)- Alteração da composição corporal

A composição dos compartimentos corporais foi avaliada em 26 doentes com o impedanciómetro Tanita – Body Composition Analyzer. Foi detectada alteração da composição corporal em 6 casos (23%), todos localizados no antro, com depleção da massa gorda em 5 e depleção da massa gorda e da magra num.

Apenas 1 tumor era T1 e 5 eram T3 ou T4.

A **metastização ganglionar** distribuía-se pelos vários estadios N, sem padrão definido.

Confirma-se que o carcinoma gástrico pode afectar a composição corporal. O pequeno número de casos avaliados não permite tirar conclusões definitivas, sendo apenas de salientar que todos os tumores em que se verificaram alterações se localizavam no antro.



**Síntese** - Vários autores têm proposto que existe relação entre o catabolismo induzido pelo carcinoma gástrico e as alterações metabólicas apresentadas pelos doentes.

Na presente investigação verificámos que é possível estabelecer relação entre o carcinoma gástrico e alterações de hipermetabolismo, do estado de nutrição e da composição corporal, avaliados no pré-operatório.

O hipermetabolismo relacionava-se com a dimensão do tumor superior a 5cm, com a invasão em profundidade da parede gástrica, com a frequência da **metastização ganglionar**, o número de gânglios metastizados e a metastização das cadeias distais.

A desnutrição relacionava-se com a localização distal, com a dimensão superior a 5cm, com a invasão das camadas profundas da parede e com a **metastização ganglionar**, no que respeita à frequência, ao número de gânglios invadidos e à invasão das cadeias ganglionares distais.

As alterações da composição corporal relacionavam-se com a localização distal e com a invasão das camadas profundas.

## V.2.2 - PARÂMETROS ANÁTOMO-PATOLÓGICOS

### a) CITOLOGIA PERITONEAL

A presença de células neoplásicas livres na cavidade peritoneal pode ocorrer não só nos tumores avançados, como também no “early cancer”, como foi demonstrado por Yamamoto et al (2006) ou em 8,5% dos tumores em Estádio I, como demonstrou Rosenberg et al (2006).

A percentagem de casos em que foi detectada citologia positiva é diferente para os vários autores. Li et al (2005) reportam citologia positiva em 23,4% dos casos, Cetin et al (2005) em 37,1% e Bentrem et al (2005) em 6,5%.

A colheita de líquido peritoneal (quer por via laparoscópica, quer por via laparotômica) e o seu exame citológico subsequente, permite diagnosticar a presença de células neoplásicas livres mesmo em casos de doentes em que a laparoscopia é aparentemente normal. Esta situação foi verificada por Nakagawa et al (2007) em 29% de 100 doentes e por Nath et al (2008) em 7,2% de 207 doentes.

Miyashiro et al (2005), no estudo de 417 doentes com tumores avançados, com invasão da subserosa, reportam uma sobrevivência aos três anos de 24% para os doentes com citologia positiva e 48% para os doentes com citologia negativa.

A citologia positiva relaciona-se com diferentes factores de prognóstico de acordo com os vários autores já citados. Para Li et al (2005) a citologia relaciona-se com a invasão em profundidade e com a **metastização ganglionar**, para Cetin et al (2005) relaciona-se com a metastização hepática, para Bentrem et al (2005) relaciona-se com a invasão em profundidade e com a sobrevivência, para Ribeiro et al (2006) relaciona-se com a sobrevivência e para Chuwa et al (2005) relaciona-se com a invasão em profundidade, com a **metastização ganglionar** e à distância e com a sobrevivência.

De acordo com os autores referidos, a citologia peritoneal positiva para células tumorais relaciona-se com a invasão em profundidade, com a **metastização ganglionar**, com a metastização hepática e com a sobrevivência.

No presente estudo avaliámos 18 doentes, nos quais a citologia foi positiva em 7 (38,9%).

O número é demasiado pequeno para que se possam tirar conclusões definitivas.

Refira-se, no entanto, que os 7 casos (38,9%) em que a citologia foi positiva sugerem uma relação com a dimensão superior a 5cm (6 casos em 7), com a invasão em profundidade (os 7 casos são T3 ou T4) e com o estadio TNM (os 7 casos encontravam-se no estadio IV).

No que se refere à **metastização ganglionar**, todos os 7 casos apresentavam metástases ganglionares. Predominavam os tumores com invasão de grande número de gânglios, visto que só se encontrou um tumor N1, mas encontraram-se 3 tumores N2 e 3 tumores N3.

Quando considerámos a metastização das cadeias ganglionares distais, verificámos que 85,7% dos tumores que se acompanhavam de citologia positiva estavam nos estádios N2, N3 ou N4, situação que se verificava em 54,5% dos tumores em que a citologia era negativa. No entanto, as diferenças não atingem o limiar de significância estatística ( $p = 0.316$ ).

**Síntese** - Vários autores relacionaram a citologia peritoneal com a invasão em profundidade, com a metastização ganglionar, com a metastização hepática e com a sobrevivência.

Na presente série, no estudo de 18 doentes, a citologia foi positiva em 7.

O número é demasiado pequeno para que se possam tirar conclusões definitivas.

A título exemplificativo, os resultados sugerem que os tumores com citologia positiva apresentam dimensão superior a 5cm, invasão das camadas profundas, maior frequência de **metastização ganglionar**, maior número de gânglios invadidos, invasão das cadeias ganglionares distais e estadio TNM avançado.

No entanto, não se registou associação com significado estatístico entre a citologia peritoneal positiva e a metastização das cadeias ganglionares distais.

## b) INFECÇÃO DA MUCOSA GÁSTRICA POR *HELICOBACTER PYLORI*

A infecção por *Helicobacter pylori* (Hp) tem sido largamente estudada como factor de risco de desenvolvimento de cancro gástrico. As consequências da infecção relacionam-se directamente com a virulência das estirpes e a intensidade dos fenómenos inflamatórios que se desenvolvem na mucosa gástrica, com libertação de radicais livres de oxigénio, nitrosaminas endógenas e outros carcinogénios (Pereira et al, 2005; Jakszin et al, 2006).

Como detalhado na Introdução, a infecção por Hp associa-se a alterações moleculares nas células epiteliais (Chan et al, 1995; Lan et al, 2003; Park et al 2005; Oliveira et al, 2006) e relaciona-se com factores de susceptibilidade do hospedeiro (Figueiredo et al, 2002).

Como se verifica nos estudos citados na literatura, o principal ponto de interesse em relação ao Hp tem sido a sua acção como factor etiopatogénico do carcinoma gástrico. No presente estudo tentámos determinar o significado prognóstico do Hp em relação a vários parâmetros, em particular no que se refere à **metastização ganglionar**.

A infecção por Hp verificou-se em cerca de um terço (32%) dos tumores estudados.

Os tumores em que coexistia a infecção por Hp distribuíam-se igualmente pelos tipos histológicos, enquanto nos tumores Hp(-) se verificava uma ligeira maioria do tipo intestinal.

Comparando os tumores Hp(+), com os tumores Hp(-), aqueles apresentavam-se mais frequentemente com grandes dimensões, iguais ou superiores a 5cm (75% versus 58,8%), associavam-se a metaplasia intestinal mais frequentemente (93,7%), invadiam as camadas profundas (T3 e T4) com maior frequência (75% versus 64,7%) e apresentavam metastização ganglionar com maior frequência (75% versus 64,7%). A metastização das cadeias ganglionares distais também era mais frequente nos tumores Hp(+), ou seja 62,5% versus 41,1%. No entanto, não se verificou associação com significado estatístico entre a situação de infecção por Hp e a metastização das cadeias ganglionares distais ( $p=0,227$ ).

No que se refere ao estadiamento TNM, os tumores Hp(-) encontravam-se mais frequentemente nos estadios mais precoces I + II (41,1% versus 25%) enquanto os tumores Hp(+) se encontravam mais frequentemente nos estadios mais avançados III + IV (75% versus 58,8%).

**Síntese** - Vários autores verificaram a relação entre a infecção por Hp e a metaplasia intestinal, a produção de nitrosaminas endógenas, a interacção com algumas oncoproteínas e a carcinogénese gástrica.

Na presente série a infecção por Hp verificava-se em 32% dos casos. A maioria dos tumores Hp(+) apresentava dimensão superior a 5cm, metaplasia intestinal, invasão das camadas profundas da parede, **metastização ganglionar** frequente, metastização das cadeias ganglionares distais e estadio TNM avançado.

Não se registou associação com significado estatístico entre a infecção por Hp e a metastização das cadeias ganglionares distais.

### c) METAPLASIA INTESTINAL

A metaplasia intestinal tem sido valorizada na literatura científica sobretudo como lesão integrante da cascata da oncogênese, em particular do carcinoma de tipo intestinal.

A sua relação com a metastização ganglionar não tem sido valorizada.

No presente estudo verificámos que a maioria dos tumores (70%) se acompanhava de metaplasia intestinal.

Nos 35 tumores MI(+) verificava-se um ligeiro predomínio do tipo intestinal (57,1%) enquanto nos tumores MI(-) se verificava um ligeiro predomínio do tipo difuso ou misto (60%).

A **metastização ganglionar**, que na série global atingia 68% dos casos, verificava-se em 65,7% dos tumores MI(+) e em 73,3% dos tumores MI(-). Quanto à metastização num grande número de gânglios (N2+N3), verificava-se em 28,5% dos tumores MI(+) e em 46,6% dos tumores MI(-).

Em relação à metastização das cadeias ganglionares distais (N2+N3+N4), verificava-se em 45,7% dos tumores MI(+) e em 53,3% dos tumores MI(-).

Não se verificou associação com significado estatístico entre a existência de metaplasia intestinal e a metastização das cadeias ganglionares distais ( $p=0.76$ ).

Quanto ao estadio TNM, verificámos que os tumores MI(-) se encontravam mais frequentemente nos estadios avançados III + IV do que os tumores MI(+), ou seja 73,3% *versus* 60%.

**Síntese** - A metaplasia intestinal constitui uma das lesões que integra a cascata de alterações da via de cancerização que conduz ao carcinoma gástrico de tipo intestinal.

Na presente série associou-se ao carcinoma de tipo intestinal.

Nos casos sem MI verificou-se um discreto aumento de estadios mais avançados e de metastização das cadeias ganglionares distais, sem significado estatístico.

### d) CLASSIFICAÇÃO DE MING

A Classificação de Ming foi proposta como factor de prognóstico global e relaciona-se com diversos factores de prognóstico, de acordo com os vários autores. Ming et al (1977), Michelassi et al (1994) e Cuschieri et al (2002) consideram que se relaciona com a sobrevivência, que é menor nos tumores de tipo infiltrativo. Ribeiro et al (1981) consideram que se relaciona com a extensão da doença.

Luebke et al (2005) consideram que a classificação se relaciona com a invasão em profundidade, com a **metastização ganglionar** e com a sobrevivência, sendo os parâmetros mais graves nos tumores infiltrativos.

De acordo com os autores referidos a classificação de Ming relaciona-se com a extensão da doença, com a invasão em profundidade, com a metastização ganglionar e com a sobrevivência, sendo os resultados piores para o tipo infiltrativo.

Na presente série, a maioria de 42 tumores (84%) era de tipo infiltrativo.

A localização, a dimensão, a invasão em profundidade e o Estadio TNM verificavam-se nos dois tipos com frequências muito próximas.

A **metastização ganglionar** verificava-se em 62,5% dos tumores expansivos e em 69% dos tumores

infiltrativos. A metastização em grande número de gânglios verificava-se em 12,5% dos tumores expansivos e em 42,8% dos infiltrativos. A metastização das cadeias distais verificava-se em 37,5% dos tumores expansivos e em 50% dos tumores infiltrativos.

Não se verificou associação com significado estatístico entre a Classificação de Ming e a metastização das cadeias ganglionares distais ( $p=0.704$ ).

**Síntese** - A Classificação de Ming tem sido relacionada com a invasão da parede em profundidade, com a **metastização ganglionar** e com a sobrevivência.

Na presente série predominavam os tumores de tipo infiltrativo, os quais apresentavam metastização ganglionar num maior número de gânglios e com invasão mais frequente das cadeias ganglionares distais, embora esta associação não atinja o limiar da significância estatística.

#### e) TIPOS HISTOLÓGICOS – CLASSIFICAÇÃO DE LAUREN

Em 1965 Lauren criou uma classificação dividindo os carcinomas gástricos em tumores de tipo intestinal, de tipo difuso e mistos, indicando que os tumores de tipo difuso e os mistos tinham pior prognóstico. Algumas limitações da Classificação de Lauren foram ultrapassadas pela Classificação de Carneiro (Carneiro et al,1995; Carneiro et al, 1997).

Os tumores de tipo intestinal relacionam-se com a metaplasia intestinal.

O valor prognóstico da Classificação de Lauren foi confirmado em vários estudos (Polkowsky et al, 1999; Marreli et al, 2002).

Bresciani et al (2003) defendem que os tumores de tipo difuso têm crescimento infiltrativo e invadem a cavidade peritoneal. Pelo contrário, os tumores de tipo intestinal predominam no terço distal do estômago, desenvolvem-se em zonas com metaplasia intestinal e disseminam por via hematogénea. De acordo com Joo et al (2003) nos tumores de tipo difuso verifica-se maior incidência de **metastização ganglionar**. Polkowski et al (1999) consideram que os tumores de tipo intestinal apresentam mais frequentemente expressão de c-erbB-2.

O tipo histológico difuso está relacionado com mutações da caderina-E, como foi demonstrado por Gayter et al (1998), por Caldas et al (1999), por Huntsman et al (2001), por Zhou et al (2002) e por Brooks-Wilson et al (2004).

Na presente série verificava-se igual distribuição entre os tumores de tipo intestinal e os tumores de tipo difuso ou misto. Apesar de, nos países ocidentais ser referida a diminuição dos tumores de tipo intestinal e o aumento dos tumores de tipo difuso, esta inversão não se verificou nos 50 tumores estudados.

Os tumores de tipo difuso apresentavam frequentemente o fenótipo de células em anel-de-sinete, e encontravam-se maioritariamente em estadios mais avançados.

Quanto ao nível de invasão em profundidade T, verificou-se que 28% dos tumores intestinais poupavam a muscular própria, o que só se verificava em 8% dos tumores difusos ou mistos. No global, 56% dos tumores intestinais e 80% dos tumores difusos ou mistos atingiam os níveis de mau prognóstico T3 ou T4. A **metastização ganglionar** manifestava-se nos dois tipos histológicos na mesma percentagem de casos. A invasão de numerosos gânglios (N2+N3) verificava-se em percentagens próximas nos dois tipos de tumores.

Constatou-se que 48% dos tumores de tipo intestinal e 56% dos tumores de tipo difuso ou misto não invadiam as cadeias ganglionares distais, ou seja estavam nos estadios N0 ou N1. Por outro lado, a

metastização das estações ganglionares distais 2, 3 ou 4 (N2, N3 ou N4 da Classificação Japonesa), verificou-se com maior frequência nos tumores de tipo intestinal do que nos de tipo difuso, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0.571$ ).

Comparando com os dados da literatura não se confirmou a maior incidência de metastização ganglionar nos tumores de tipo difuso ou misto, mas identificou-se maior invasão em profundidade da parede gástrica e maior incidência de estadios TNM avançados nestes tumores.

**Síntese** - De acordo com a Classificação de Lauren há dois tipos histológicos principais de carcinomas gástricos, designados por intestinal e difuso. Este é frequentemente causado por mutações da caderina-E e apresenta crescimento infiltrativo.

A presente série é constituída por um número semelhante de carcinomas intestinais e difusos ou mistos.

Não se verificaram diferenças significativas na metastização das cadeias ganglionares distais de acordo com o tipo histológico ( $p=0.571$ ).

Os tumores de tipo difuso invadiam mais profundamente a parede gástrica e encontravam-se em estadios TNM mais avançados.

#### f) INVASÃO DA PAREDE EM PROFUNDIDADE – T

O nível de invasão em profundidade pode ser avaliado por histologia ou, de acordo com vários autores (Dittler et al, 1993; Haberman et al, 2004; Shimoyama et al, 2004), a sua avaliação pode ser feita no pré-operatório por Eco-endoscopia.

A profundidade de invasão da parede gástrica pelo carcinoma gástrico determina o risco global de **metastização ganglionar** e de metastização das cadeias distais e também de sobrevivência dos doentes, como foi demonstrado por Siewert et al (1999) e por Hong et al (2001).

No presente estudo a invasão em profundidade foi exclusivamente avaliada por histologia. Verificou-se um predomínio dos tumores T4, que representavam 21 tumores (42%). O predomínio de tumores avançados tornou-se ainda mais nítido quando separámos os tumores mais localizados (T1 e T2), que representavam 16 tumores (32%), dos tumores mais invasivos (T3 e T4), que representavam 34 tumores (68%).

Nos tumores T1 e T2 predominava o tipo intestinal, que representava 11 em 16 tumores (68,8%), enquanto nos tumores T3 e T4 predominava o tipo difuso, que representa 20 em 34 tumores (58,8%). No que se refere à **metastização ganglionar** verificou-se que era pouco frequente nos tumores T1 e T2, ocorrendo em 3 dos 16 tumores (18,8%), mas era frequente nos tumores T3 e T4, onde ocorreu em 31 dos 34 tumores (91,2%).

Quanto ao número de gânglios metastizados, também se verificou uma forte correlação com a profundidade de invasão da parede, visto que nos tumores T1 e T2 nunca foi excedido o estadio N1. Pelo contrário, nos tumores T3 e T4, constatou-se que 12 (35,3%) eram N1 e 19 (55,9%) eram N2+N3. Igualmente se verificou correlação no que respeita à metastização das cadeias ganglionares distais, visto que os tumores T1 e T2 nunca invadiam a estação ganglionar de nível 2 e as estações ganglionares de nível 3 ou 4 estavam invadidas apenas num caso (6,3%). Pelo contrário, os tumores T3 e T4 invadiam com frequência as cadeias ganglionares distais (67,6% dos casos). Verificou-se associação com significado estatístico entre o estadio T e a metastização das cadeias ganglionares distais ( $p<0.001$ ).

Confirmou-se, de acordo com os dados da literatura, a maior gravidade dos tumores com invasão profunda da parede gástrica e caracterizou-se a sua relação com a metastização das cadeias ganglionares distais.

**Síntese** - A invasão em profundidade da parede gástrica foi relacionada com a metastização ganglionar em geral e com a metastização das cadeias ganglionares distais, assim como com a sobrevivência dos doentes.

Na presente série predominavam os tumores com invasão profunda da parede, sendo estes predominantemente do tipo difuso ou misto.

A invasão das camadas profundas relacionava-se com a frequência de metastização ganglionar, com o número de gânglios metastizados e com a metastização das cadeias ganglionares distais.

Verificou-se associação com significado estatístico entre o estadio T e a metastização das cadeias ganglionares distais.

### g) METASTIZAÇÃO GANGLIONAR – ASPECTOS GERAIS

A frequência com que se verifica metastização ganglionar é diferente de acordo com os vários autores. Sousa et al (2001) referem uma frequência de 62,9%, enquanto Roviello et al (2002) referem 52,1%, Wang et al (2002) referem 62%, Nogueira et al (2005) referem 52,7%, Moenig et al (2005) referem 65% e Bettencourt et al (2006) referem frequência de 45%.

A frequência de metastização ganglionar é diferente para as várias cadeias ganglionares. Hong et al (2001) demonstraram que as cadeias mais frequentemente invadidas são as 1, 2, 3, 4, 7, 8 e 9. Roviello et al (2002) também demonstraram que predomina a invasão dos gânglios peri-gástricos e que a metastização está limitada à primeira estação em 24,2% dos casos e que atinge a segunda estação em 27,9%.

Considerando os dois sistemas de classificação da metastização ganglionar (Japonesa e UICC), Fuji et al (1999) demonstraram que ambas têm valor prognóstico.

Siewert et al (1999), Nitti et al (2003) e Kunisaki et al (2005) consideram que o factor prognóstico independente mais importante é a metastização ganglionar e que o indicador mais sensível é a razão entre o número de gânglios invadidos e o número de gânglios ressecados. Kim et al (1999) demonstraram que a sobrevivência se relaciona com o número de gânglios invadidos.

Kikushi et al (1998), Adachi et al (2000) e Roviello et al (2002) demonstraram que a sobrevivência se relaciona com o nível das estações ganglionares invadidas.

Os resultados mais relevantes do presente estudo podem resumir-se da seguinte forma:

Detectou-se metastização ganglionar em 68% dos doentes, um valor superior ao referido na literatura. As cadeias mais frequentemente invadidas foram 1, 3, 4, 6 e 8, todas numa percentagem superior a 20%. Este padrão é próximo do referido na literatura.

Tendo em conta a Classificação UICC verificava-se invasão de 1 a 6 gânglios (N1) em 15 tumores (30%), de 7 a 15 (N2) em 7 tumores (14%) e mais de 15 (N3) em 12 (24%).

Tendo em conta a Classificação Japonesa, a metastização verificava-se até à primeira estação ganglionar (N1) em 9 casos (18%), até à segunda (N2) em 14 (28%) e até à terceira ou quarta (N3+N4) em 11 (22%). Este padrão é próximo do referido na literatura.

Não existia coincidência entre as duas classificações quanto à distribuição pelos estadios N.

O somatório dos 16 tumores N0 com os 10 tumores N1 (C. Japonesa) representou 52% da totalidade dos casos, o que corresponde à percentagem de doentes que poderiam ter sido tratados com

linfadenectomia limitada D1. Os restantes 48% invadiam a estação de nível 2 ou para além desta ( $\geq$  N2) e portanto careciam de linfadenectomia alargada D2 ou D3.

Verificou-se que a metastização, embora mais frequente nos tumores proximais, ocorria em elevada percentagem em todas as localizações, com 78,5% no terço proximal, 62,5% no terço médio e 65% no terço distal.

Quanto à distribuição das cadeias metastizadas de acordo com a localização do tumor primário, nos tumores do terço proximal as cadeias mais invadidas eram a 3 (64,2%), a 1 (35,7%), a 4 (28,5%) e a 10 (21,4%). A cadeia 3 era a mais frequentemente invadida. De salientar que, comparando com a série geral, aumentou a percentagem de invasão do hilo esplénico (10) e diminui a invasão da cadeia da hepática comum (8). É igualmente relevante o facto de os tumores do terço proximal poderem invadir cadeias ganglionares à distância, como os infra-pilóricos (6).

Nos tumores do terço médio as cadeias mais frequentemente invadidas eram a 3 (62,5%), a 4 (25%), a 7 (25%) e a 8 (25%). A cadeia 3 continuava a ser a mais frequentemente invadida. Em comparação com a série geral aumentou a percentagem de casos com invasão da cadeia coronária estomáquica (7). Nos tumores do terço distal as cadeias mais invadidas eram a 3 (45%), a 4 (35%), a 6 (35%), a 8 (25%) e a 11 (25%). A cadeia mais invadida continuava a ser a 3, mas em menor percentagem de casos. Aumentou a percentagem de casos com invasão das cadeias 4 e 6. Saliente-se o facto de os tumores do terço distal poderem invadir cadeias ganglionares à distância, como a cadeia 1.

Este padrão é próximo do referido na literatura internacional.

É de salientar que em 4 casos (8%) se verificou um “salto” de nível de estação ganglionar, ou seja, tumores que invadiam as cadeias distais (nível 3) sem invadirem as proximais ou que “saltavam” das cadeias mais proximais (nível 1) para as mais distais (nível 3), sem invadirem as intermédias (nível 2) – “skip metastases”.

#### h) METASTIZAÇÃO DO HILO ESPLÉNICO - CADEIA 10

Segundo Moenig et al (2001) a metastização dos gânglios do hilo esplénico ocorre em 9,8% dos casos, com maior frequência em tumores proximais nos estadios IIIb e IV. Takeuchi et al (2001), Chikarak et al (2001), Lee et al (2001) e Sakaguchi et al (2001), verificaram que em algumas circunstâncias (tumores T4, tumores proximais com mais que 4cm, tumores com invasão dos gânglios para-cárdicos ou com invasão dos vasos curtos), a metastização do hilo pode ocorrer em 24% dos doentes.

No presente estudo a opção pela esplenectomia obedeceu aos critérios definidos no capítulo “Métodos”. A metastização do hilo esplénico ocorreu em 10% dos doentes operados, correspondendo a 13,8% dos doentes esplenectomizados, o que está próximo dos valores referidos por Moenig et al (2001).

A metastização da cadeia 10 ocorreu predominantemente nos tumores proximais, não se tendo verificado em nenhum tumor distal. Todos os tumores tinham 5cm ou mais. Todos os tumores invadiam até ao nível T4. Todos os tumores estavam em estadio IV. Estes resultados estão próximos dos referidos na literatura.

O pequeno número de casos não permite tirar conclusões definitivas, pelo que o estudo é apresentado apenas a título exemplificativo.



**Síntese** - A frequência com que são referidas metástases ganglionares é muito variável, nas numerosas publicações da literatura, variando na cirurgia radical entre 45% e 65% dos doentes. Na presente série detectou-se **metastização ganglionar** em 68% dos casos.

As várias cadeias ganglionares são invadidas com frequência diferente. Vários autores referem que as cadeias mais frequentemente invadidas são a 1, 2, 3, 4, 7, 8 e 9. Na presente série as cadeias mais frequentemente invadidas, todas numa percentagem superior a 20%, foram 1, 3, 4, 6 e 8.

No presente estudo, 38% dos tumores metastizaram num grande número de gânglios ( $N \geq 2$ ). Por outro lado, de acordo com a Classificação Japonesa, 48% dos tumores invadiam a estação de nível 2 ou para além desta ( $N \geq 2$ ).

A metastização era mais frequente nos tumores do terço proximal. Nos tumores proximais as cadeias mais frequentemente metastizadas, por ordem decrescente, eram: 3,1,4 e 10. Nos tumores do terço médio eram: 3, 4, 7 e 8. Nos tumores distais eram: 3, 4, 6, 8 e 11. A cadeia 3 era sempre a mais frequentemente metastizada, com qualquer localização do tumor. Este padrão é próximo do referido na literatura internacional.

No que se refere à **metastização do hilo esplénico** e necessidade de esplenectomia, os autores referenciados reportam que aquela é mais frequente nos tumores proximais, tumores com mais que 4cm, tumores T4, com invasão dos gânglios paracárdicos ou dos vasos curtos ou tumores em estadios IIIb ou IV. Os resultados da presente série estão de acordo com o que é referido na literatura.

Quanto à **metastização do ligamento hepato-duodenal**, é referido que se verifica mais frequentemente nos tumores do terço distal. Na presente série apenas se verificava em dois casos, o que não permite elaborar uma interpretação deste tipo de metastização.

Em relação à **metastização ganglionar no “early cancer”**, os dados da literatura indicam que se verifica predominantemente nos tumores submucosos, com mais que 4cm e de tipo difuso. Nos tumores intra-mucosos verifica-se numa percentagem de 3% a 5%, enquanto nos sub-mucosos se verifica em 20% a 25%. Na presente série verificou-se em apenas 2 casos, o que não permite interpretações conclusivas.

## V.2.3 - PARÂMETROS ONCOBIOLÓGICOS

### a) MARCADORES TUMORAIS SÉRICOS CONVENCIONAIS

Vários autores demonstraram que os marcadores tumorais clássicos CEA, CA19.9 e CA72.4 estão frequentemente elevados no soro dos doentes com carcinoma gástrico, podendo também ser detectados em lesões pré-neoplásicas, como foi demonstrado por Carneiro et al (1993) em pólipos gástricos.

Os três marcadores estão elevados no soro dos doentes com frequências diferentes entre si e que também variam nos vários estudos. Guadagni et al (1992) referem que o CA72.4 está mais frequentemente elevado, seguido pelo CA19.9 e depois o CEA. Marrelli et al (1999) referem que o CA19.9 se encontra elevado mais frequentemente, seguido pelo CA72.4 e depois o CEA. Ishigami et al (2001) referem que o CEA se encontra mais frequentemente elevado que o CA19.9.

O nível sérico dos marcadores está relacionado com o estadio do tumor. Tachibana et al (1998) referem que o CEA está elevado em 7% dos doentes com “early cancer” e em 22,9% dos doentes com cancro avançado. Guadagni et al (1993) mostraram que os tumores N2 apresentam elevação do CA72.4 em 50% dos casos, os N1 em 37,5% e os N0 em 13,5%.

Marrelli et al (1999, 2001), em dois estudos diferentes e Ishigami et al (2001), demonstraram que a elevação de apenas um dos marcadores pode ter valor prognóstico, mas que o significado aumenta quando estão elevados dois ou mais marcadores. O significado prognóstico dos diferentes marcadores varia conforme os parâmetros avaliados. Tachibana et al (1998) referem que o CEA se relaciona com a **metastização ganglionar** e com a sobrevivência. Marrelli et al (2001) referem que o CA72.4 se relaciona com a sobrevivência e que a elevação de um dos marcadores se relaciona

com a **metastização ganglionar**. Marrelli et al (1999) verificaram que a elevação do CA19.9 se relaciona com a **metastização ganglionar**, a do CEA com a invasão em profundidade e com a metastização hepática e a do CA72.4 com a dimensão do tumor. Gaspar et al (2001) constataram que o CA72.4 é o que apresenta maior significado prognóstico e que se relaciona com a **metastização ganglionar** e hepática e com a disseminação peritoneal, enquanto o CA19.9 se relaciona com a invasão em profundidade, a disseminação peritoneal e a **metastização ganglionar** e o CEA se relaciona com a metastização hepática. Mihmanli et al (2004) mostraram que o CEA se relaciona com a profundidade de invasão e o CA19.9 se relaciona com a **metastização ganglionar**. Imada et al (1999) e Torrado et al (2000) demonstraram que o CEA e o CA19.9 se relacionam com a metastização hepática. Nakagoe et al (2002) referem que o CA19.9 é um indicador de **metastização ganglionar**. Safi et al (1995) verificaram que o CA72.4 é o mais sensível na detecção de recidivas. Guadagni et al (1993) demonstraram que o CA72.4 é o melhor indicador de risco de **metastização ganglionar**.

No presente estudo, numa amostra de 34 doentes, 12 (35,3%) apresentavam elevação dos níveis séricos de, pelo menos, um marcador tumoral. O CA72.4 e o CA19.9 foram os marcadores que mostraram maior relação com o carcinoma gástrico, estando elevados respectivamente em 31,3% e em 29,6% dos casos. Pelo contrário, o CEA estava elevado em apenas 12,9% dos casos.

Quando estavam elevados os níveis séricos de pelo menos um marcador tumoral verificou-se que:

- Predominavam os tumores distais ( 50% no antro e 25% no corpo), com dimensão igual ou superior a 5cm (83,3%) e de tipo intestinal (66,6%).
- Os tumores invadiam em profundidade – nenhum tumor era T1 e 91,6% eram T3 ou T4.
- A frequência da **metastização ganglionar** foi superior à da série geral, ocorrendo em 91,7% dos casos.
- Estavam invadidos numerosos gânglios, visto que os tumores N2 + N3 da Classificação UICC representavam 83,3% dos casos.
- As cadeias ganglionares distais estavam invadidas com frequência. Considerando a Classificação Japonesa, em 6 casos (50%) verificou-se invasão até à estação ganglionar de nível 2 (N2) e em 5 (41,7%) verificou-se invasão até às estações ganglionares de nível 3 ou 4 (N3 ou N4). O que significa que em 11 casos (91,7%) existia invasão das cadeias ganglionares distais, o que determinava necessidade de linfadenectomia alargada, verificando-se ainda que em 41,7% dos casos a linfadenectomia D2 não era suficiente para obter o controlo local da doença.

Verificou-se uma associação com significado estatístico ( $p < 0.001$ ) entre a presença de níveis séricos elevados de marcadores tumorais e a metastização das cadeias ganglionares distais.

Quanto ao estadio TNM, nos tumores em que pelo menos um marcador era positivo, predominava o estadio IV, enquanto nos tumores em que não existia nenhum marcador positivo predominava o estadio I. Agregando os casos, verificou-se que nos 12 tumores com marcadores elevados existia apenas um tumor no conjunto dos estadios I ou II, mas existiam 11 tumores (91,7%) no conjunto dos estadios III ou IV.

Os resultados estão de acordo com os referidos na literatura referenciada, confirmando-se a relação com a invasão em profundidade, a frequência de metastização ganglionar e os estadios avançados. Caracterizou-se também a relação dos marcadores tumorais com a metastização de grande número de gânglios e com a metastização das cadeias ganglionares distais.

**Síntese** - Tem sido reconhecido que os três marcadores tumorais CA72.4, CA19.9 e CEA se relacionam com o carcinoma gástrico e têm valor prognóstico. Vários estudos mostraram que a elevação de um dos marcadores, independentemente de qual, é suficiente para ter valor prognóstico, quer em termos gerais quer em relação à **metastização ganglionar**, motivo pelo qual no presente estudo considerámos os três marcadores em conjunto.

Nos vários estudos referenciados na literatura o CA72.4 e o CA19.9 foram os que mostraram maior relação com o carcinoma gástrico, o que também se verificou na presente série.

Os vários autores referenciados identificam o CA19.9 e o CA72.4 como os melhores indicadores de risco de **metastização ganglionar**.

Estudámos 34 doentes, dos quais 12 (35,3%) apresentavam elevação de pelo menos um marcador.

Sempre que estava elevado pelo menos um dos marcadores verificou-se relação com a dimensão superior a 5cm (83,3%), a invasão das camadas profundas T3 e T4 (91,6%), a frequência da **metastização ganglionar** (91,7%), a invasão de numerosos gânglios,  $N \geq 2$  (83,3%), a invasão das cadeias ganglionares distais,  $N \geq 2$  (91,7%) e com os estadios avançados III ou IV (91,7%).

Verificou-se associação com significado estatístico entre os níveis séricos elevados de marcadores tumorais e a metastização das cadeias ganglionares distais.

## b) MARCADORES MOLECULARES

Alguns marcadores moleculares são considerados como tendo significado funcional em oncobiologia. Considera-se a expressão aumentada da proteína Ki-67 como marcador da proliferação celular, enquanto a expressão de p53 traduz provável alteração desta proteína oncossupressora que regula a apoptose e a reparação do DNA quando o mesmo é danificado. Em contrapartida, a expressão anormal da caderina-E ou a expressão aumentada de c-erb-B2 podem relacionar-se com a maior invasibilidade das células neoplásicas.

### b.1) Ki-67

A proteína Ki-67 é considerada como um indicador da proliferação celular, podendo ser avaliada por imuno-citoquímica.

Scotiniotis et al (2000) mostraram que se podem verificar níveis elevados de Ki-67 na metaplasia intestinal, enquanto Testino et al (2002) mostraram o mesmo na displasia e Jang et al (1997) mostraram que há relação entre a infecção por Hp e a proliferação da mucosa gástrica, sugerindo que este mecanismo pode estar envolvida nas fases iniciais da carcinogénese gástrica.

A expressão de Ki-67 verifica-se tanto nos tumores de tipo intestinal, como nos de tipo difuso, sendo a sua expressão mais frequente nos tumores com dimensão superior a 6cm, como demonstraram Yonemura et al (1990).

São referidos resultados contraditórios quanto ao valor prognóstico da expressão de Ki-67.

Vários autores (Yonemura et al, 1990; Kakeji et al, 1993; Oya et al, 1995; Kikuyama et al, 1998; Goishi et al, 2000; Mita et al 2001) demonstraram que existe relação entre a expressão de Ki-67 e a **metastização ganglionar**.

Kim et al (2000) mostraram que a expressão de Ki-67 se relaciona não só com a profundidade de invasão da parede gástrica, mas também com a **metastização ganglionar**.

Dos 50 tumores estudados, 10 (20%) apresentavam expressão de Ki-67 inferior a 50%. Com expressão entre 50% e 74% encontrámos 13 casos (26%) e com expressão igual ou superior a 75% encontrámos

27 casos (54%), o que significa que no presente estudo a maioria dos tumores apresentava elevados índices proliferativos.

Verificou-se que os tumores com baixa expressão de Ki-67, inferior a 50% se localizavam na maioria no terço proximal ou no corpo (80%). Apenas 20% se localizam no antro, o que é inferior à série geral estudada. Os tumores com expressão superior a 50% tinham localização predominantemente distal, visto que apenas 20% se localizavam no terço proximal.

As dimensões tinham valores muito próximos nos grupos com expressão inferior ou superior a 50%. Nos tumores com expressão inferior a 50% predominavam os tipos histológicos difuso ou misto (70%), enquanto nos tumores com expressão superior a 50% a distribuição se fazia pelos dois tipos histológicos em valores muito próximos.

A invasão em profundidade era ligeiramente superior nos tumores com maior expressão, que apresentavam 70% de tumores T3+T4, enquanto nos tumores com menor expressão os tumores T3+T4 representavam 60%.

A percentagem de casos com **metastização ganglionar** era próxima nos dois grupos de tumores e próxima da série geral.

Considerando os casos com invasão de maior número de gânglios (N2+N3), a percentagem também era muito próxima nos dois grupos e na série geral.

Considerando a invasão das cadeias ganglionares distais N2+N3+N4, ocorria numa percentagem ligeiramente inferior no grupo de tumores com menor expressão, no qual se verificava em 40% dos casos, enquanto nos tumores com maior expressão se verificava em 50% dos casos.

Considerando o estadio TNM, a inclusão nos estadios mais graves III + IV ocorria numa percentagem inferior nos tumores com menor expressão, em que se verificava em 50% dos casos, *versus* 67,5% nos tumores com maior expressão.

Analisando a **metastização ganglionar** no sub-grupo dos tumores com expressão superior a 75% verificamos que apenas a metastização das cadeias ganglionares distais N2+N3+N4 é superior nestes tumores, com 51,9% de casos, comparando com os tumores com expressão inferior a 50% em que, como dissemos, se verificava em 40% dos casos.

Contudo não se verificou associação com significado estatístico entre a expressão de Ki-67 e a metastização das cadeias ganglionares distais ( $p=0.805$ ).

**Síntese** - O marcador molecular Ki-67 é considerado como indicador da proliferação celular.

Em vários estudos foi relacionado com os tumores de grande dimensão, com a invasão em profundidade da parede gástrica e com a **metastização ganglionar**.

No presente trabalho verificou-se que a maioria dos tumores apresentava expressão aumentada de Ki-67.

Na presente série verificámos que a maioria dos tumores com elevado índice proliferativo apresentava invasão em profundidade da parede, **metastização das cadeias ganglionares distais** e estadios TNM avançados.

No entanto, não se verificou associação com significado estatístico entre a expressão de Ki-67 e a metastização das cadeias ganglionares distais.

## b.2) p53

O gene supressor *TP53*, tal como foi descrito já há muitos anos, funciona como regulador do ciclo celular (Pelengaris et al, 2006), como travão à replicação do ADN, como supressor da angiogénese e ainda como factor desencadeante da apoptose (MacDonald, 1991).

Quando há mutação do gene *TP53*, a proteína mutante por ele codificada (p53) acumula-se e pode ser identificada por imunocitoquímica (Lee et al, 2003). Segundo Dildey et al (2001) e Feng et al (2002), verifica-se expressão de p53 em 60% dos carcinomas gástricos, predominantemente de tipo intestinal. Segundo Chen et al (1995) e Unger et al (2003), também se pode identificar no epitélio com metaplasia e displasia, pelo que se considera que pode estar envolvida no processo de carcinogénese gástrica. Sakurai et al (1995a, 1995b) mostraram que se manifesta igualmente em cerca de um terço dos polipos gástricos, enquanto Nogueira et al (2000) detectaram a sua presença em 42,8% dos casos, na mesma situação.

Vários autores verificaram que a expressão aumentada de p53 no cancro gástrico se associa a maior agressividade das neoplasias e a menor sobrevivência dos doentes (Maeda et al, 1998; Lee et al, 1998; Liu et al, 2001; Lee et al, 2003; Kyu et al, 2003; Fondevila et al, 2004; Oliveira et al, 2004).

Segundo Nakata et al (1998), Boku et al (1998), Kimura et al (2000), Kikuyama et al (2001), Bataille et al (2003) e Fondevila et al (2004), a expressão de p53 pode ser utilizada para seleccionar os doentes em que é previsível a resposta à quimioterapia adjuvante ou neo-adjuvante.

A expressão de p53 associa-se à **metastização ganglionar**, como foi demonstrado em numerosas publicações, nomeadamente de Kakeji et al (1993), Kim et al (1995), Starzinska et al (1996), Maehara et al (1999), Sanz-Ortega et al (2000), Takeno et al (2001), Graziano et al (2001), Joo et al (2003) e Moenig et al (2005).

Pan et al (2003) demonstraram que a expressão de p53 se relaciona com a **metastização ganglionar** e com a necessidade de linfadenectomia, mesmo nas situações de “early gastric cancer”. Kim et al (1994) fizeram a mesma demonstração para os pequenos tumores, com dimensão inferior a 5cm. Takeno et al (2001) demonstraram que nos tumores avançados a expressão de p53 se relaciona com a categoria pN do sistema japonês e, nesse sentido, é um bom indicador da invasão das cadeias ganglionares distais.

Wu et al (1998), Takeno et al (2001) e Kyu et al (2003) demonstraram a relação da expressão de p53 com o estadió da doença.

No presente estudo verificámos que a maioria dos tumores da série em análise, ou seja 29 (58%) manifestavam expressão de p53 por imunocitoquímica – tumores p53(+). Por outro lado, em 21 (42%) não se observou expressão de p53 – tumores p53(-).

No nosso estudo considerámos dois grupos principais: tumores p53(-) e tumores p53(+). Dentro destes considerámos também os que manifestavam sobre-expressão de p53 superior a 15%.

Os tumores com maior expressão de p53 tendiam a ter uma localização mais proximal.

Analisando a dimensão, verificámos que nos tumores p53(-) se identificavam 57,1% com mais que 5cm, enquanto nos tumores p53(+) a percentagem subia para 72,4%.

Nos tumores p53(-) predominava o tipo histológico difuso ou misto, que representava 61,9%, enquanto nos tumores com baixa expressão a distribuição dos dois tipos era semelhante (50%) e nos tumores com sobre-expressão de p53 havia um predomínio do tipo intestinal (60% dos casos).

A invasão em profundidade era menos marcada nos tumores p53(-), visto que o somatório dos níveis de invasão mais favoráveis T1+T2, ocorria em 38% dos tumores p53(-) e em 27,5% dos tumores p53(+). Considerando os níveis com maior invasão em profundidade T3+T4, estes verificavam-se em 61,9% dos tumores p53(-) e em 72,4% dos tumores p53(+).

A **metastização ganglionar** verificava-se em menor percentagem nos tumores p53(-), ou seja 57,4% enquanto nos tumores p53(+) ocorria em 79,3% dos casos.

O **número de gânglios** invadidos era maior nos tumores p53(+). Quando considerámos os estadios N da Classificação UICC que representam um maior número de gânglios invadidos, ou seja N2+N3, verificámos que se registavam em 23,8% dos tumores p53(-) e em 51,7% dos tumores p53(+).

A invasão das **cadeias ganglionares distais** era mais frequente nos tumores p53(+). Nos tumores p53(-), as estações distais da Classificação Japonesa estavam invadidas em 28,6% dos casos e as mais distais N3 ou N4 em 14,2%. Nos tumores p53(+) a metastização das cadeias distais ocorria em 62,1% dos casos, e as mais distais N3 ou N4 em 31%.

A relação entre expressão aumentada de p53 e a metastização ganglionar distal revelou-se estatisticamente significativa ( $p=0.019$ ).

Analisando a metastização ganglionar no sub-grupo dos tumores com expressão superior a 15% verificámos que ela ocorria em 73,3% dos casos, que a metastização em grande número de gânglios (N2+N3) ocorria em 53,3% e que a invasão das cadeias ganglionares distais (N2+N3+N4) ocorria em 66,7%.

A associação entre expressão de p53 superior a 15% e a metastização ganglionar distal não atingiu o limiar de significância estatística ( $p=0.084$ ).

A classificação no Estadio TNM mostra-nos que os tumores p53(-) estavam incluídos nos tumores de melhor prognóstico, nos Estadios I e II, em 42,8% dos casos. Nos tumores p53(+) a inclusão nos estadios de melhor prognóstico ocorria em 31% dos casos.

Quando considerámos os tumores com pior prognóstico, em Estadio IV, verificamos que nos tumores p53(-) esta situação correspondia a 38%, enquanto nos p53(+) correspondia a 58,6%.

Em consequência, verificámos que os resultados do nosso estudo, comparados com a literatura referenciada, evidenciam o valor prognóstico da expressão de p53 em relação à invasão da parede gástrica, à incidência de metastização ganglionar, ao número de gânglios invadidos e à metastização das estações ganglionares distais e ao estadio TNM.

**Síntese** - O gene supressor *TP53* é considerado como “guardião do genoma”, desempenhando um papel importante na reparação dos danos do ADN e na regulação da apoptose. A expressão de p53 verifica-se em cerca de 60% dos casos, ou seja, com uma frequência semelhante à da presente série.

A expressão de p53 tem sido apontada por vários autores como factor de prognóstico, relacionado com a sobrevivência dos doentes e, segundo alguns trabalhos publicados, pode ser utilizado na indicação para quimioterapia.

Em várias publicações foi demonstrado que a p53 se relaciona com a **metastização ganglionar**, incluindo nos tumores com pequenas dimensões e no “early cancer”. Relaciona-se igualmente com a metastização das cadeias ganglionares distais e com o estadio TNM.

No estudo que realizámos os tumores p53(+) tinham localização mais proximal e tinham mais frequentemente uma dimensão superior a 5cm.

Verificámos que nos tumores p53(+) a metastização ganglionar era mais frequente, atingia um maior número de gânglios e atingia as cadeias ganglionares distais com maior frequência.

Verificou-se associação com significado estatístico entre a expressão de p53 e a metastização ganglionar distal.

Os tumores p53(+) encontravam-se mais frequentemente nos estadios TNM avançados – III e IV.

### b.3) CADERINA-E

A caderina-E é considerada a molécula dominante na adesão intercelular. A desregulação da sua expressão tem consequências na migração e proliferação celular, na invasão e na metastização.

A alteração da expressão de caderina-E foi descrita em cerca de 50% dos carcinomas gástricos (Gabbert et al, 1996; Xiangming et al, 1998), sendo mais frequente nos tumores de tipo difuso do que nos de tipo intestinal (Machado et al, 1998; Atsushi et al, 1999; Brooks-Wilson et al, 2004; Wu et al, 2005).

Vários estudos relacionam as alterações da caderina-E com a **metastização ganglionar** (Shino et al, 1995; Machado et al, 1998; Huiping et al, 2001; Takahashi et al, 2002; Chan et al, 2003; Wu et al, 2005).

Nakajo et al (2001) consideram que a detecção de caderina-E anormal no material de biópsia é indicador de risco de ocorrência de micrometástases.

As alterações da caderina-E relacionam-se também com a invasão em profundidade T, tal como foi demonstrado por Chan et al (2001) e Wu et al (2005).

Machado et al (1998) relacionaram a ocorrência de caderina-E anormal com os estadios TNM avançados.

A relação da mutação germinativa da caderina-E com o carcinoma gástrico familiar hereditário foi demonstrada por vários estudos (Guilford et al, 1998; Shinmura et al, 1999; Suriano et al, 2003; Stone et al, 1999).

A vantagem da gastrectomia profilática nestes doentes foi demonstrada por vários estudos, nomeadamente de Chun et al (2001), Charlton et al (2004), Carneiro et al (2004), entre outros.

No presente estudo, aplicando a Classificação de Jawhari, verificou-se expressão anormal de caderina-E anormal em 72,3% dos casos.

Os tumores com caderina-E normal eram predominantemente de tipo intestinal (76,9%), enquanto os tumores com caderina-E anormal eram predominantemente de tipo difuso ou misto (58,8%).

Quando analisámos os casos com caderina-E anormal, verificámos que predominavam os tumores de tipo infiltrativo de Borrmann, com 55,8% dos casos.

Verificámos igualmente que estes tumores com caderina-E anormal apresentavam na maioria grandes dimensões, em que 76,5% tinham 5cm ou mais e maioritariamente tinham localização distal, com 73,4% localizados no corpo ou antro.

Invadiam em profundidade a parede gástrica, sendo 82,3% tumores T3 ou T4.

Quanto à **metastização ganglionar**, ocorria em 76,4% dos tumores com caderina-E anormal, enquanto nos tumores com caderina-E normal se verificava em 53,8%. Os tumores com caderina-E normal invadiam um grande número de gânglios (N2+N3) em 30,7% dos casos e invadiam as cadeias distais (N2+N3+N4) em 46,2%. Os tumores com caderina-E anormal invadiam um grande número de gânglios em 41,7% dos casos e invadiam as cadeias distais em 50%.

Não se verificou uma relação com significado estatístico entre a expressão anormal de caderina-E e a metastização das cadeias ganglionares distais ( $p=0.815$ ).

Predominavam os estadios avançados, com 61,7% no estadio IV.

Estes resultados estão de acordo com os trabalhos dos autores referidos, que demonstram a agressividade dos tumores com caderina-E anormal.

**Síntese** - A caderina-E é considerada a molécula dominante na adesão intercelular, sendo a sua desregulação associada ao carcinoma gástrico de tipo difuso e a parâmetros de agressividade biológica do carcinoma gástrico.

A mutação germinativa da caderina-E desempenha um papel chave no carcinoma gástrico hereditário de tipo difuso. Muitos autores relacionam a expressão anormal de caderina-E com a **metastização ganglionar** e com a ocorrência de micrometástases e também com o estadió TNM.

Na presente investigação verificou-se expressão anormal de caderina-E em 72,3% dos casos, um valor que é superior ao que habitualmente é referido na literatura.

Os tumores com caderina-E anormal apresentavam mais frequentemente grandes dimensões, invadiam profundamente a parede gástrica e eram mais frequentemente de tipo difuso ou misto de Lauren e de tipo infiltrativo de Borrmann.

A expressão anormal de caderina-E associava-se a **metastização ganglionar**, invasão de um maior número de gânglios e invasão das cadeias ganglionares distais, embora esta associação não tenha atingido o limiar de significância estatística.

Os tumores com expressão anormal de caderina-E estavam na maioria em estadios mais avançados da classificação TNM.

#### b.4) c-erb-B2

A frequência com que os carcinomas gástricos manifestam expressão aumentada de c-erb-B2 varia entre 17% e 27%.

Allgayer et al (2000) consideram que a oncoproteína se relaciona com a capacidade de invasão das células tumorais e com a metastização.

Yonemura et al (1991), Lee et al (1996), Shun et al (1997), Orita et al (1997) e Tsugawa et al (1998), verificaram que a expressão de c-erb-B2 se relaciona com a **metastização ganglionar**.

Verificou-se também uma relação entre a profundidade de invasão da parede gástrica (Yonemura et al, 1991; Aoyagi et al, 2001) e a sobrevivência dos doentes, com tumores com expressão aumentada de c-erb-B2 (Brien et al (1998), Sanz-Ortega et al (2000) e Sousa et al (2002).

Contudo, os resultados de outros estudos não confirmaram o valor prognóstico da expressão aumentada de c-erb-B2 (Jain et al, 1991; Tateishi et al, 1992; Ohguri et al, 1993; Kim et al, 1994; Sato et al, 1997; Gurel et al, 1999).

Motojima et al (1994) e Mizutani et al (1993) referem que o c-erb-B2 só se relaciona com a **metastização ganglionar** e só tem valor prognóstico nos tumores bem diferenciados.

No presente estudo registou-se expressão de c-erb-B2 em 16 doentes (32%).

Os tumores c-erb-B2(-) tinham uma localização predominantemente proximal. Por outro lado, os tumores c-erb-B2(+) tinham uma localização predominantemente distal.

No grupo dos tumores c-erb-B2(-) predominavam os tumores com 5cm ou mais. Os tumores c-erb-B2(+) distribuíam-se igualmente entre tumores de pequenas dimensões e de grandes dimensões, tomando como limite os 5cm.

A distribuição pelos tipos histológicos era muito próxima nos dois grupos e muito próxima da série geral.

A invasão em profundidade (T1+T2 ou T2+T3) era próxima nos dois grupos.

No que respeita à **metastização ganglionar**, a incidência era ligeiramente superior nos tumores c-erb-B2(-), com 70,6%, do que nos tumores c-erb-B2(+), com 62,5%.

A invasão de um grande número de gânglios (N2+N3) era mais frequente nos tumores c-erb-B2(+), com 43,7% do que nos tumores c-erb-B2(-), com 35,2%.



A invasão das cadeias ganglionares distais (N2 + N3 + N4) era ligeiramente mais frequente nos tumores c-erb-B2(+), com 50%, do que nos tumores c-erb-B2(-) com 47,1%.

Ou seja, os tumores c-erb-B2(+) invadiam um maior número de gânglios e invadiam com maior frequência as cadeias ganglionares distais, quando comparados com os tumores c-erb-B2(-), mas esta diferença não era estatisticamente significativa (p=0.846).

No que respeita ao estadió TNM, verificámos que os tumores c-erb-B2(-) se classificavam nos estadios I e II em 13 casos (38,2%) e nos estadios III e IV em 21 casos (61,8%). Os tumores c-erb-B2(+) classificavam-se nos estadios mais favoráveis I e II em 5 casos ( 31,3%) e nos estadios mais graves III e IV em 11 casos (68,7%).

Ou seja, os tumores c-erb-B2(+) classificavam-se nos estadios mais avançados mais frequentemente que os c-erb-B2(-), mas com uma pequena diferença.

Na literatura referida é controverso o valor prognóstico da expressão de c-erb-B2.

Neste estudo as diferenças entre os tumores c-erb-B2(-) e os c-erb-B2(+) são muito pequenas, o que retira importância prognóstica a este marcador.

**Síntese** - Os carcinomas gástricos apresentam expressão de c-erb-B2 com uma frequência entre 17% e 27%. O valor prognóstico desta oncoproteína é controverso.

Alguns autores verificaram uma associação entre a expressão aumentada de c-erb-B2 e a capacidade de invasão das células tumorais, invasão em profundidade da parede gástrica, a metastização ganglionar e a sobrevivência dos doentes.

Pelo contrário, outros autores consideram que não tem valor prognóstico em geral e em particular no que respeita à dimensão do tumor, à invasão em profundidade e ao estadió TNM.

No presente estudo verificou-se que os tumores c-erb-B2(+) invadiam um maior número de gânglios e invadiam as cadeias ganglionares distais mais frequentemente que os c-erb-B2(-), mas com pequenas diferenças, que não atingiram o limiar de significância estatística.

Os tumores c-erb-B2(+) estavam mais frequentemente nos estadios TNM mais avançados, mas também com diferença não significativa em relação aos tumores c-erb-B2(-).

## b.5) INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES (IMS)

A Instabilidade de Microssatélites (IMS) resulta da inativação de genes de reparação do ADN, quer através de mutações (como sucede no Síndrome de Lynch) ou através de metilação do promotor desses genes (Ping-Liu et al, 2005; Barros-de-Silva, 2009). Vários estudos verificaram a ocorrência de IMS ao longo do processo de carcinogénese gástrica (Jee et al, 1997; Nogueira et al, 2000; Leung et al, 2000; Hayden et al, 2000; Xiang-Long et al, 2004).

Os tumores com IMS são mais frequentemente de tipo intestinal, como foi demonstrado por Ottini et al (1997), Wu et al (1998), Lee (2002) e Choe et al (2005).

De acordo com numerosos estudos, a IMS é um factor de bom prognóstico (Seruca et al, 1995; Oliveira et al, 1998; Pinto et al, 2000; Choi et al, 2000; Artunedo et al, 2000; Grogg et al, 2003).

As diferenças de incidência no Oriente e no Ocidente foram invocadas por Sepulveda et al (1999) e por Theur et al (2002) para explicar as diferenças de sobrevivência nas diferentes áreas geográficas.

Hayden et al (1997) demonstraram que os tumores com IMS invadem menos a parede gástrica em profundidade, estando mais frequentemente confinados à mucosa ou submucosa.

Segundo Wu et al (1998), Lee et al (2002) e Barbosa et al (2006), os tumores com IMS têm baixa incidência de **metastização ganglionar**.

Na presente série, em 48 tumores estudados, 6 (12,5%) apresentavam Instabilidade de Microssatélites. É um número muito pequeno para que se possam tirar conclusões definitivas.

Pelo contrário, os 42 tumores que não apresentavam IMS (87,5%) e que, de acordo com os estudos referidos atrás, representavam as situações de pior prognóstico, apresentavam as seguintes características: eram na maioria tumores de grandes dimensões, em que 66,6% tinham 5cm ou mais; localizavam-se predominantemente no antro; distribuíam-se de modo muito próximo pelos tipos histológicos; a maioria invadia profundamente a parede gástrica, sendo 66,6% T3 ou T4; predominavam os estadios avançados, visto que 66,6% se encontravam em Estadio III ou IV.

A **metastização ganglionar** era frequente, ocorrendo em 71,4% dos casos. A metastização de grande número de gânglios (N2+N3) ocorreu em 40,7% dos casos. A metastização das cadeias ganglionares distais ocorreu em 50% dos casos, verificando-se que a metastização das cadeias 3 ou 4 se verificava em 26% dos casos.

A percentagem de casos com IMS, assim como a distribuição em relação aos tipos histológicos e em relação à localização diverge dos resultados referidos pelos autores citados. Os restantes resultados estão de acordo com os referidos na literatura. Em particular, os tumores sem IMS apresentavam metastização ganglionar e invadiam as cadeias ganglionares distais mais frequentemente. No entanto, as diferenças não atingiram o limiar de significância estatística.

Em dois dos seis casos em que se verificava IMS no tumor primário, alguns gânglios metastizados não evidenciavam IMS. Ficam por esclarecer as razões subjacentes a esta verificação, detectada por Seruca R no estudo da presente série e que, tanto quanto é do nosso conhecimento, não está descrita na literatura.

Verificou-se, assim, que os gânglios metastizados podem ter um comportamento biológico diferente do tumor primário.

**Síntese** - A IMS traduz erros na reparação do ADN, que podem estar envolvidos no processo de oncogénese. É mais frequente no Oriente do que no Ocidente.

No estômago, tal como no cólon e recto, os tumores com IMS têm geralmente bom prognóstico e baixa frequência de metástases ganglionares.

No presente estudo identificou-se IMS em 12,5% dos casos.

Os tumores que não apresentavam IMS tinham frequentemente grandes dimensões, invadiam as camadas profundas da parede gástrica, associavam-se a **metastização ganglionar** e invadiam um grande número de gânglios e as cadeias ganglionares distais.

Em alguns casos verificou-se dissociação entre o padrão de IMS no tumor primário e as respectivas metástases ganglionares.

Encontravam-se na maioria nos estadios TNM III ou IV.

Não se registou associação com significado estatístico entre a IMS e a metastização das cadeias ganglionares distais.

## **V.2.4 - CARACTERIZAÇÃO DA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR.**

### **SÍNTESE GLOBAL E PROPOSTA DE ANÁLISE CONJUNTA DOS PARÂMETROS AVALIADOS.**

De acordo com as conclusões dos centros de referência, a metastização ganglionar é o factor de prognóstico independente mais importante no carcinoma gástrico.

A experiência dos mesmos centros mostra que a dissecação ganglionar, com linfadenectomia alargada, influencia o prognóstico pós-operatório dos doentes, melhorando a sobrevivência.

Em consequência, torna-se importante conhecer a biologia da **metastização ganglionar**, aferida à necessidade de linfadenectomia, objectivo do presente estudo.

**Atendendo ao objectivo da investigação, agregámos os dados referentes aos vários parâmetros estudados os quais relacionámos com os diferentes agrupamentos-tipo de metastização ganglionar, que caracterizam diferentes necessidades de terapêutica cirúrgica.**

Atendendo às implicações nas opções terapêuticas, valorizámos em particular o conjunto dos tumores que não apresentam metastização ganglionar (N0), o conjunto dos tumores que apresentam metastização ganglionar (N+), o conjunto dos tumores com metastização num grande número de gânglios (N2+N3 – UICC), o conjunto dos tumores que não apresentam metastização ganglionar ou em que esta se limita à estação ganglionar de nível 1 (N0+N1 – C. Japonesa) e para os quais é suficiente uma dissecação ganglionar D1, o conjunto dos tumores com invasão das cadeias ganglionares distais (N2+N3+N4 – C. Japonesa) e que carecem de linfadenectomia alargada e ainda o sub-grupo dos tumores com invasão das cadeias mais distais (N3+N4 – C. Japonesa) e para os quais uma dissecação D2 não é suficiente para o controlo loco-regional da doença.

No capítulo de resultados estes agrupamentos foram apresentados, em forma de quadro e de gráficos, em conjunto com os parâmetros com os quais se verificou uma relação em maior percentagem de casos. Não encontramos referências bibliográficas para este tipo de abordagem da caracterização da metastização ganglionar do carcinoma gástrico.

Apresentamos seguidamente as características destes agrupamentos.

#### a) CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES EM QUE NÃO SE VERIFICAVA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR – TUMORES N0

Os tumores **N0**, que apenas carecem de gastrectomia sem linfadenectomia alargada, representavam 16 casos, ou seja 32% da série global.

- Os parâmetros que manifestaram maior especificidade em relação à ausência de metastização ganglionar foram: localizações distais - tumores no corpo ou antro (81,3%); dimensão inferior a 5cm (87,5%); presença de metaplasia (75%); ausência de infecção por Hp (75%); níveis séricos de marcadores tumorais normais (92,8%); ausência de IMS (85%); invasão em profundidade limitada a T1 ou T2 (81,3%); estádios iniciais I ou II (93,7%).

- Com valores inferiores, mas ainda maioritários, encontramos os seguintes parâmetros: tipo ulcerado de Borrmann, (56,2%); ausência de expressão de p53 (56,2%); expressão de caderina-E anormal (57,1%).

- Os parâmetros que manifestaram maior valor preditivo negativo foram: dimensão inferior a 5cm (77,7%) e invasão limitada a T1 ou T2 (81,3%).

**Síntese** - Os parâmetros que revelaram maior especificidade foram: a dimensão inferior a 5cm, a invasão em profundidade limitada a T1 ou T2, a existência de metaplasia intestinal, a ausência de Hp, os níveis normais de marcadores tumorais e a ausência de IMS, todos com valor igual ou superior a 75%.

Os parâmetros que mostraram maior valor preditivo negativo, com valor superior a 75%, foram a dimensão inferior a 5cm e a invasão da parede limitada aos planos superficiais T1 ou T2.

## b) CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES EM QUE SE VERIFICAVA METASTIZAÇÃO GANGLIONAR – TUMORES N(+).

O conjunto dos tumores N(+), que **carecem de algum tipo de linfadenectomia**, representavam 34 casos, ou seja, 68% do total.

- Os parâmetros que manifestaram maior sensibilidade em relação à ocorrência de metastização ganglionar foram: dimensão igual ou superior a 5cm (88,2%); invasão em profundidade atingindo T3 ou T4 (91,2%); expressão de caderina-E anormal (76,4%); ausência de expressão de c-erb-B2 (70,5%); ausência de IMS (88,2%).

Com valores inferiores, mas ainda maioritários, encontramos os seguintes parâmetros: tipo infiltrativo (52,9%); presença de metaplasia intestinal (67,6%); ausência de Hp (64,7%); expressão de Ki-67 superior a 75% (55,8%); presença de expressão de p53 (64,7%); associação de dimensão superior a 5cm com expressão de p53 (55,8%); associação de invasão até T3 ou T4 com expressão de p53 (55,8%); níveis de marcadores tumorais elevados (55%).

- Os parâmetros que manifestaram maior valor preditivo positivo foram: localização no terço proximal (75%); dimensão superior a 5cm (93,8%); tipos exofítico ou polipóide (80%); tipo infiltrativo (78,3%); invasão até T3 (84,6%) e até T4 (95,2%); expressão de Ki-67 superior a 75% (70,4%); presença de expressão de p53 (75,9%); expressão de caderina-E anormal (76,5%); associação de Ki-67  $\geq$  50% + caderina-E anormal + p53(+) – (82,4%); associação de dimensão  $\geq$  5cm + p53(+) – (95%); associação de T3/T4 + p53(+) – (95%); ausência de IMS (71,4%) e presença de marcadores tumorais elevados (91,7%).

**Síntese** - Os parâmetros que revelaram maior sensibilidade foram a dimensão  $\geq$ 5cm, a invasão até T3/T4, a caderina-E anormal, a ausência de IMS e o estadió IV, todos com valores superiores a 70%.

Os parâmetros que mostraram maior valor preditivo positivo foram a dimensão  $\geq$ 5cm, os tipos fungiforme, polipóide ou infiltrativo de Borrmann, a invasão das camadas profundas T3 e T4, a Ki-67  $>$ 75%, a p53 positiva, a caderina-E anormal, a ausência de IMS, os marcadores tumorais elevados e os conjuntos de p53(+) + Ki-67  $\geq$ 50% + caderina-E anormal, de dimensão  $\geq$ 5cm + p53(+) e de invasão nos níveis T3/T4 + p53(+), todos com valores superiores a 70%.

## c) CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES EM QUE SE VERIFICAVA METASTIZAÇÃO EM NUMEROSOS GÂNGLIOS (N2+N3 - UICC)

(Conjunto dos tumores em que uma linfadenectomia D2 poderia não ser suficiente - Risco de R0 Relativo)

Estes tumores totalizavam 19 casos (38% do total).

- Os parâmetros que manifestaram maior sensibilidade em relação à ocorrência de metastização em numerosos gânglios foram: dimensão igual ou superior a 5cm (94,7%); invasão da parede em profundidade, T3 ou T4 (100%); níveis elevados de marcadores tumorais (76,9%); presença de expressão de p53 (73,6%); expressão anormal de caderina-E (77,7%); ausência de IMS (89,4%).

Com valores inferiores, mas ainda maioritários, encontramos os seguintes parâmetros: tipo infiltrativo

(68,4%); presença de metaplasia intestinal (63,1%); ausência de Hp (57,8%); expressão de Ki-67 igual ou superior a 75% (52,6%); ausência de expressão de c-erb-B2 (63%); tipo histológico difuso ou misto (57,8%).

- Os parâmetros que manifestaram maior valor preditivo positivo foram: localização no terço proximal (58,3%); dimensão igual ou superior a 5cm (56,3%); tipo infiltrativo (56,5%); invasão até T3 ou T4 (55,9%); expressão de p53 superior a 15% (53,3%) e níveis séricos de marcadores tumorais elevados (83,3%).

**Síntese** - Os parâmetros que mostraram maior sensibilidade foram a dimensão  $\geq 5$ cm, os marcadores tumorais com níveis elevados, a invasão em profundidade até T3/T4, a p53(+), a caderina-E anormal e a ausência de IMS, todos com valores superiores a 70%.

Os parâmetros que mostraram maior valor preditivo positivo foram a localização no terço proximal, a dimensão  $\geq 5$ cm, o tipo infiltrativo de Borrmann, a invasão em profundidade até T3/T4, a expressão de p53  $>15\%$  e os marcadores tumorais elevados, todos com valores superiores a 50%.

#### d) CARACTERÍSTICAS DO CONJUNTO DOS TUMORES QUE NÃO APRESENTAVAM METASTIZAÇÃO OU EM QUE A METASTIZAÇÃO SE LIMITAVA À PRIMEIRA ESTAÇÃO GANGLIONAR

(Conjunto dos tumores para os quais uma linfadenectomia D1 é suficiente - tumores N0+N1 da Classificação Japonesa)

O grupo de melhor prognóstico, para o qual seria suficiente uma cirurgia convencional **D1**, constituído pelos tumores N0 e N1, totalizava 26 casos (52%).

- Os parâmetros que manifestaram maior especificidade em relação à ausência de metastização ganglionar ou metastização limitada à primeira estação ganglionar foram: localização distal - corpo ou antro (80,8%); ausência de infecção por Hp (76,9%); presença de metaplasia intestinal (73%); níveis normais de marcadores tumorais (94,1%); expressão anormal de caderina-E (70,8%); ausência de IMS (87,5%).

Com valores inferiores, mas ainda maioritários, encontramos os seguintes parâmetros: dimensão inferior a 5cm (61,7%); tipo difuso ou misto (53,8%); invasão em profundidade limitada a T1 ou T2 (57,6%); ausência de expressão de p53 (57,6%); ausência de expressão de c-erb-B2 (69%).

- Os parâmetros que manifestaram maior valor preditivo negativo foram: dimensão inferior a 5cm (88,9%); invasão limitada a T1 ou T2 (93,8%); ausência de expressão de p53 (71,4%) e níveis normais de marcadores tumorais (72,7%).

**Síntese** - Verificamos que os parâmetros que revelaram melhor especificidade foram: a localização nos dois terços distais, a metaplasia intestinal, a ausência de Hp, a caderina-E anormal, a ausência de IMS e os marcadores tumorais com valores normais, todos com valores superiores a 70%.

Os parâmetros que mostraram melhor valor preditivo negativo foram: a dimensão  $<5$ cm, a invasão da parede limitada às camadas superficiais T1/T2, a ausência de expressão de p53 e os marcadores tumorais dentro de valores normais, todos com valores superiores a 70%.

## FUNDAMENTAÇÃO DE PROPOSTA DE AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

Verificámos que avaliando em conjunto 4 parâmetros que podem ser determinados na fase pré-operatória - a dimensão (<5cm), a invasão em profundidade da parede gástrica limitada às camadas superficiais (T1 ou T2), a ausência de expressão de p53 (p53 -) e/ou a ausência de níveis elevados em qualquer marcador tumoral (CEA, CA 19.9 e Ca 72.4 com níveis séricos normais), identificámos 13 casos, dos quais 12 eram N0 e 1 era N1.

Em todos os casos em que se verificava o conjunto destas características constatámos que não ocorria metastização ganglionar ou esta se limitava à primeira estação ganglionar. Em consequência, este agrupamento de parâmetros define um conjunto de tumores N0+N1 da Classificação Japonesa, que poderiam ser tratados com *cirurgia convencional D1*, os quais representavam 50% dos tumores que não careciam de linfadenectomia alargada e 26% da série total.

Partindo do princípio de que a gastrectomia com linfadenectomia D2 é a cirurgia oncológica padrão, mas que esta abordagem apresenta elevada morbidade, é importante poder identificar no pré-operatório os doentes que não carecem de cirurgia tão extensa, o que constitui o principal objectivo desta investigação.

Aplicando os quatro parâmetros simples referidos, teria sido possível identificar na fase pré-operatória 75% dos tumores N0 (12/16).

Teria igualmente sido possível identificar na fase pré-operatória 50% dos tumores que não careciam de linfadenectomia alargada – N0+N1 (13/26), poupando à morbidade da linfadenectomia alargada 26% dos doentes da série global.

Foi analisado o agrupamento de parâmetros: dimensão (<5cm *versus* ≥5cm), invasão em profundidade (T1 ou T2 *versus* T3 ou T4), expressão de p53 (presença *versus* ausência), níveis séricos de marcadores tumorais (elevados *versus* normais).

Este agrupamento apresentava associação com significado estatístico com a presença ou ausência de metastização das cadeias ganglionares distais ( $p < 0.001$ ). Quando encarado como teste de diagnóstico obteve um valor de 100% para a Sensibilidade, 50% para a Especificidade, 64,9% para Valor Preditivo Positivo e 100% para Valor Preditivo Negativo.

De facto, este último valor (Valor Preditivo Negativo = 100%) indica que não se verificava metastização das cadeias ganglionares distais em nenhum dos 13 casos com: dimensão <5cm; T1 ou T2; p53(-); marcadores tumorais com valores normais. Consequentemente, **nenhum destes casos carecia de linfadenectomia alargada.**

**Síntese** - Agregando os seguintes parâmetros: dimensão < 5cm, T1 ou T2, p53(-) e/ou níveis séricos normais de marcadores tumorais, foi possível definir agrupamento de tumores nos quais se verificou associação com significado estatístico com a ausência de metastização das cadeias ganglionares distais. Verificou-se Valor Preditivo Negativo de 100% quanto à ausência de metastização das cadeias ganglionares distais (tumores N0 ou N1).

## e) CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES QUE ATINGIAM OU ULTRAPASSAVAM A ESTAÇÃO GANGLIONAR DE NÍVEL 2

(conjunto de tumores N2+N3+N4 da Classificação Japonesa, que portanto careciam de linfadenectomia alargada).

Agregando os tumores que careciam de **linfadenectomia alargada** obtivemos 24 casos (48%).

- Os parâmetros que manifestaram maior sensibilidade em relação à metastização das estações ganglionares de nível 2, 3 ou 4, foram: grandes dimensões, igual ou superior a 5cm (91,6%); invasão em profundidade, T3 ou T4 (95,8%); presença de expressão de p53 (75%); expressão anormal de caderina-E (73,9%); ausência de IMS (87,5%); associação de nível de invasão T3/T4 com expressão de p53 (70,8%).

Com valores inferiores, mas ainda maioritários, encontramos os seguintes parâmetros: ausência de Hp (58,3%); presença de metaplasia intestinal (66,6%); tipo intestinal (54,1%); níveis elevados de marcadores tumorais (64,7%); expressão de Ki-67 superior a 75% (58,3%); ausência de expressão de c-erb-B2 (66,6%); associação de expressão de Ki-67>50% + p53(+) + expressão anormal de Caderina-E (54,2%); associação de dimensão  $\geq 5$ cm + p53(+) – (62,5%).

- Os parâmetros que manifestaram maior valor preditivo positivo foram: dimensão igual ou superior a 5cm (68,8%); presença de Hp (62,5%); invasão até T3/T4 (67,6%); expressão de p53 igual ou superior a 15% (66,7%); níveis elevados de marcadores tumorais (91,6%); associação de expressão de Ki-67 igual ou superior a 50%, p53(+) e Caderina-E anormal (84,6%); associação de T3 ou T4 com expressão de p53 (85%); associação de dimensão superior a 5cm com expressão de p53 (75%).

Verificamos que foi possível obter valores mais significativos procedendo à agregação de parâmetros.

**Síntese** - Os parâmetros que mostraram maior sensibilidade foram: a dimensão  $\geq 5$ cm, a invasão das camadas T3/T4, a expressão de caderina-E anormal, a ausência de IMS e os conjuntos de:

a)- dimensão  $\geq 5$ cm + p53(+)

b)- T3/T4 + p53 (+),

Todos estes parâmetros apresentavam valor superior a 70%.

Os parâmetros que mostraram maior valor preditivo positivo foram os marcadores tumorais elevados e os conjuntos de:

a) Ki-67>50% + p53(+) + caderina-E anormal

b) dimensão  $\geq 5$ cm + p53(+)

c)- T3/T4 + p53 (+)

Todos estes parâmetros apresentavam valor superior a 70%.

## f) CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES QUE INVADIAM AS ESTAÇÕES GANGLIONARES DE NÍVEL 3 OU 4

(conjunto dos tumores N3+N4 da Classificação Japonesa, para os quais uma linfadenectomia alargada D2 não é suficiente para obter o controlo loco-regional da doença)

Os 11 tumores com invasão das cadeias ganglionares mais distais N3 ou N4, para os quais uma linfadenectomia D2 não teria sido suficiente para o controlo loco-regional da doença, representavam 22% do total.

- Os parâmetros que manifestaram maior sensibilidade em relação à metastização das estações ganglionares de nível 3 ou 4, foram: grandes dimensões, igual ou superior a 5cm (81,8%); ausência de Hp (72,7%); invasão até T3/T4 (90,9%); níveis séricos de marcadores tumorais elevados (71,4%); presença de expressão de p53 (72,7%); ausência de IMS (100%); associação de T3/T4 com expressão de p53 (63,6%).

Com valores inferiores, mas ainda maioritários, encontramos os seguintes parâmetros: tipo difuso ou misto (54,5%); presença de metaplasia intestinal (63,6%); expressão de Ki-67 superior a 75% (54,5%); expressão anormal de caderina-E (63,6%); ausência de expressão de c-erb-B2.

- Os parâmetros que manifestaram maior valor preditivo positivo foram: localização no terço distal (28,6%); dimensão igual ou superior a 5cm (28,1%); tipo infiltrativo (26,1%); ausência de metaplasia (26,7%); invasão até T4 (33,3%); p53  $\geq$  15% (33,3%); marcadores tumorais elevados (41,7%); ausência de IMS (26,2%); associação de T3 ou T4 com expressão de p53 (35%).

**Síntese** - Os parâmetros que revelaram maior sensibilidade foram: a dimensão  $\geq$ 5cm, a ausência de Hp, a invasão da parede até T3 ou T4, os níveis de marcadores elevados, a expressão de p53, a ausência de IMS e o conjunto T3/T4 + p53(+), todos com valor superior a 60%.

Os parâmetros que mostraram maior valor preditivo positivo foram: a localização distal, a dimensão  $\geq$ 5cm, o tipo infiltrativo, a ausência de metaplasia, a invasão da parede até T4, a p53  $>$ 15%, a ausência de IMS, os marcadores tumorais elevados e o conjunto T3/T4 + p53(+), todos com valor superior a 25%.

### **Em resumo:**

**Os parâmetros que manifestaram associação com significado estatístico com a ausência de metastização das cadeias ganglionares distais foram: a dimensão inferior a 5cm ( $p<0.001$ ), a invasão em profundidade limitada a T1 ou T2 ( $p<0.001$ ), os marcadores tumorais séricos com níveis normais ( $p<0.001$ ) e a ausência de expressão de p53 ( $p=0.019$ ).**





## VI - CONCLUSÕES

### VI.1- CONCLUSÕES DE CARÁCTER GERAL

1. - É possível atingir níveis elevados de radicalidade cirúrgica sem aumento de mortalidade ou morbidade.
2. - Com o tipo de cirurgia praticada verifica-se que uma elevada percentagem dos doentes (68%) apresenta **metastização ganglionar**. Por outro lado, cerca de metade dos doentes (52%) não apresentava metástases ganglionares ou estas limitavam-se à primeira estação ganglionar. Em consequência, uma linfadenectomia conservadora de tipo D1 teria sido suficiente para tratar aproximadamente metade dos doentes. Pelo contrário, em cerca de um quarto dos doentes (26%) verificou-se invasão da segunda estação ganglionar. Consequentemente, em cerca de um quarto dos doentes uma linfadenectomia D2 seria necessária e suficiente para obter o controlo loco-regional da doença. Nas situações mais graves, em 22% dos casos verifica-se invasão das estações ganglionares de nível 2 ou 3. Em consequência, em aproximadamente um quarto dos doentes uma linfadenectomia de tipo D2 seria necessária mas não seria suficiente para controlar a metastização ganglionar.
3. - As cadeias mais frequentemente metastizadas são, por ordem decrescente: 3, 4, 6, 1 e 8. Nos tumores do terço proximal as cadeias mais frequentemente invadidas são: 3, 1, 4 e 10. Nos tumores do terço médio as cadeias mais frequentemente invadidas são: 3, 4, 7 e 8. Nos tumores do terço distal as cadeias mais frequentemente invadidas são: 3, 4, 6, 8 e 11.
4. - Predominam os tumores distais. Os tumores proximais apresentam maior gravidade geral e estadios TNM mais avançados. Nos tumores proximais verifica-se maior frequência de metastização ganglionar e invasão de maior número de gânglios. Os tumores do antro invadem a estação de nível 3 (N3) com frequência. A localização não revelou associação com significado estatístico com a metastização das cadeias ganglionares distais.
5. - Predominam os tumores de grandes dimensões que apresentam maior gravidade geral, maior invasão das camadas profundas e estadios TNM mais avançados. A dimensão é um factor prognóstico importante de metastização ganglionar. Os **tumores com dimensão igual ou superior a 5cm têm maior frequência de metastização, invadem maior número de gânglios e invadem com maior frequência as cadeias ganglionares distais. A dimensão revelou uma associação estatisticamente muito significativa com a metastização das cadeias ganglionares distais.**
6. - A Classificação de Borrmann relaciona-se com a dimensão, com a invasão da parede e com o estadio TNM, apresentando-se o tipo ulcerado com menor gravidade. A metastização ganglionar é menos frequente nos tumores ulcerados. A metastização de grande número de gânglios e a metastização das cadeias ganglionares distais é mais frequente nos tumores de tipo infiltrativo. A Classificação de Borrmann não revelou associação com significado estatístico com a metastização das cadeias ganglionares distais.
7. - O hipermetabolismo relaciona-se com a dimensão, com a invasão em profundidade, com os tumores avançados, com a **frequência da metastização ganglionar, com o número de gânglios invadidos e com a invasão das cadeias ganglionares distais.**
8. - A desnutrição relaciona-se com a localização no antro, com a dimensão, com a invasão em profundidade e com os tumores avançados. Relaciona-se também com a **frequência da**

**metastização ganglionar, com o número de gânglios invadidos e com a invasão das cadeias ganglionares distais.**

9. - A alteração da composição corporal relaciona-se com a localização no antro. Não se relaciona com a metastização ganglionar.
10. - A citologia peritoneal positiva relaciona-se com maior dimensão, invasão mais profunda da parede gástrica e com estadios TNM mais avançados. Relaciona-se também **com a frequência da metastização ganglionar, com o número de gânglios invadidos. Relaciona-se com a invasão das cadeias ganglionares distais**, mas não se verificou associação com significado estatístico com a metastização das cadeias ganglionares distais.
11. - A infecção por *Helicobacter pylori* relaciona-se com a maior dimensão, com a metaplasia intestinal, com a maior invasão em profundidade, e com os estadios TNM mais avançados. A infecção por Hp não revelou associação com significado estatístico com a metastização das cadeias ganglionares distais.
12. - A Classificação de Ming relaciona-se com a **invasão de grande número de gânglios e com a metastização das cadeias ganglionares distais, mais frequente no tipo infiltrativo**, mas não se verificou associação com significado estatístico com a metastização das cadeias ganglionares distais.
13. - Os tumores de tipo difuso ou misto de Lauren invadem mais profundamente a parede gástrica e estão em estadios TNM mais avançados. A Classificação de Lauren não revelou associação com significado estatístico com a metastização das cadeias ganglionares distais.
14. - O nível de invasão em profundidade T relaciona-se com os tipos histológicos da Classificação de Lauren. Os tumores superficiais são mais frequentemente de tipo intestinal e os tumores profundos são mais frequentemente de tipo difuso ou misto. Relaciona-se também **com a frequência da metastização ganglionar e com a metastização de grande número de gânglios. A invasão em profundidade T revelou uma associação estatisticamente muito significativa com a metastização das cadeias ganglionares distais.**
15. - O marcador CA72.4 foi o que mostrou mais forte relação com o carcinoma gástrico. A presença de, pelo menos, um marcador tumoral com níveis séricos elevados relaciona-se com a dimensão superior a 5cm, com a invasão das camadas profundas e com os estadios TNM avançados. Relaciona-se também **com a frequência da metastização ganglionar e invasão de maior número de gânglios. Os níveis séricos dos marcadores tumorais revelaram uma associação estatisticamente muito significativa com a metastização das cadeias ganglionares distais.**
16. - A proteína Ki-67 relaciona-se com a classificação de Lauren e com os estadios TNM avançados. Não revelou associação com significado estatístico com a metastização das cadeias ganglionares distais.
17. - A proteína p53 relaciona-se com a invasão dos planos profundos da parede gástrica. Tem também relação com a **frequência de metastização ganglionar e com invasão de um grande número de gânglios. Revelou associação com significado estatístico com a metastização das cadeias ganglionares distais.**
18. - A caderina-E anormal relaciona-se com a maior dimensão do tumor, com os tumores infiltrativos, com o tipo difuso de Lauren, com a localização distal, com maior invasão em profundidade da parede gástrica e com os estadios TNM mais avançados. Relaciona-se também com **maior**

**frequência de metastização ganglionar e invasão de maior número de gânglios.** Não revelou associação com significado estatístico com a metastização das cadeias ganglionares distais.

19. - Os tumores que não apresentam Instabilidade de Microssatélites (IMS) localizam-se predominantemente no antro, são predominantemente de grandes dimensões, invadem profundamente a parede gástrica e estão mais frequentemente nos estadios TNM avançados. Também apresentam **maior frequência de metastização ganglionar e metastização de um maior número de gânglios.** A IMS não revelou associação com significado estatístico com a metastização das cadeias ganglionares distais.

## VI.2 – CONCLUSÕES ESPECÍFICAS – SITUAÇÕES DE METASTIZAÇÃO GANGLIONAR – ESTÁDIOS N

### 1. Tumores N0

Os parâmetros que individualmente têm maior valor preditivo em relação à **ausência de metastização ganglionar** são: a dimensão inferior a 5cm e a invasão da parede limitada aos níveis T1 e T2.

### 2. Tumores N(+)

Os parâmetros que individualmente têm maior valor preditivo em relação à **ocorrência de metastização ganglionar** são:

localização proximal; dimensão igual ou superior a 5cm; tipos de Borrmann exofítico, polipoide ou infiltrativo; invasão até T3 ou T4; Ki-67 superior a 75%; p53(+); caderina-E anormal; associação da expressão de Ki-67 superior a 50% com expressão de caderina-E anormal e com p53(+); associação de dimensão igual ou superior a 5cm com p53(+); associação de T3 ou T4 com p53(+); ausência de IMS; marcadores tumorais séricos elevados.

### 3. Tumores N $\geq$ 2 (Classificação UICC)

Os parâmetros que individualmente têm maior valor preditivo em relação à **metastização em numerosos gânglios** (tumores N2 ou superior da Classificação UICC) são:

localização proximal; dimensão igual ou superior a 5cm; tipo de Borrmann infiltrativo; invasão até aos níveis T3 ou T4; p53 superior a 15%; marcadores tumorais séricos elevados.

### 4. Tumores N0 + N1 (Classificação Japonesa)

a) Os parâmetros que individualmente têm maior valor preditivo e associação com significado estatístico com os **tumores que não metastizam para além da estação ganglionar de nível 1** (tumores N0 ou N1 da Classificação Japonesa) e que podem ser tratados com linfadenectomia convencional D1 são: dimensão inferior a 5cm; invasão limitada aos níveis T1 ou T2; p53(-); marcadores tumorais com níveis séricos normais.

b) *Os tumores que cumulativamente tenham uma dimensão inferior a 5cm, não ultrapassem em profundidade o nível T1 ou T2, não tenham expressão de p53 e/ou não se acompanhem de níveis séricos elevados de nenhum dos marcadores tumorais, podem ser tratados com uma linfadenectomia convencional D1, visto que não atingem a estação ganglionar de nível 2* (tumores N0+N1 da Classificação Japonesa).

Esta associação é estatisticamente muito significativa ( $p < 0.001$ ) e o valor preditivo é de 100%.

### 5. Tumores N $\geq$ 2

Os parâmetros que individualmente apresentam maior valor preditivo em relação à **metastização das cadeias ganglionares de nível 2 (N2 - C. Japonesa) ou superiores (N3/N4) e que carecem de linfadenectomia alargada pelo menos D2** são:

dimensão superior a 5cm; infecção por Hp; invasão até aos níveis T3 ou T4; p53 igual ou superior a 15%; marcadores tumorais elevados;

Devem ser referidos também os agrupamentos de: dimensão igual ou superior a 5cm com p53(+); cumulativamente T3 ou T4 e p53(+); cumulativamente Ki-67 igual ou superior a 50%, p53(+) e caderina-E anormal.

## 6. Tumores N3 + N4

Os parâmetros que individualmente têm maior valor preditivo em relação à metastização das **estações ganglionares de nível 3 ou 4 (N3+N4** da C. Japonesa) são: a localização distal; a dimensão superior a 5cm; o tipo infiltrativo; a ausência de metaplasia intestinal; a invasão até ao nível T4; p53 igual ou superior a 15%; ausência de IMS; marcadores tumorais elevados; cumulativamente tumores que invadem até aos níveis T3 ou T4 e são p53(+).



## VII – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento da fisiopatologia e a definição da melhor terapêutica para o carcinoma gástrico continua a ser um desafio, perante uma doença que constitui a segunda causa oncológica de morte a nível mundial e em Portugal.

Desde os trabalhos dos cirurgiões japoneses na década de sessenta do século XX até agora, os resultados do tratamento do cancro gástrico evoluíram, com aumentos significativos da sobrevivência, baseados sobretudo na cirurgia radical e no diagnóstico precoce.

No entanto, os resultados continuam a não ser plenamente satisfatórios, visto que, se por um lado os centros cirúrgicos conservadores apresentam sobrevivências aos cinco anos próximo dos 30%, os centros oncológicos que praticam cirurgia mais radical não ultrapassam sobrevivências globais próximas dos 70%. Ou seja, os resultados da cirurgia estabilizaram após um período de marcada melhoria da sobrevivência com a cirurgia radical.

Por sua vez, os tratamentos multimodais, em particular recorrendo à quimioterapia e à radioterapia, continuam a apresentar resultados modestos, apesar de alguns avanços recentes.

O melhor conhecimento da oncobiologia do cancro gástrico poderá dar suporte ao desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas no campo da radioquimioterapia ou da imunoterapia, que poderão melhorar os resultados finais.

No que respeita ao tratamento cirúrgico, mantém-se o debate quanto à extensão desejável da cirurgia.

Acresce ainda que a cirurgia é praticada duma maneira uniformizada, não individualizada e que não toma em consideração, no período pré-operatório, o estadió de invasão ganglionar. Esta realidade tem como consequência que a intervenção cirúrgica executada pode ser exagerada para alguns doentes, necessária e suficiente para muitos e ainda insuficiente para outros. Esta questão assume particular relevância quando consideramos a elevada morbidade deste tipo de cirurgia

Propusemo-nos neste trabalho, avaliando 50 doentes, definir parâmetros de previsibilidade de metastização das cadeias ganglionares distais, que possam fundamentar as opções de terapêutica cirúrgica.

Pensamos que, pelo menos ao nível da série estudada, o objectivo estabelecido foi atingido. Verificámos que existe relação entre a metastização ganglionar e vários dos parâmetros estudados, quer clínicos quer oncobiológicos.

Com a conjugação destes factores e, em particular, recorrendo aos parâmetros que podem ser determinados na fase pré-operatória e que foram avaliados no presente estudo, teria sido **possível, antes da intervenção cirúrgica, identificar, por um lado, uma percentagem significativa de tumores que não apresentam metástases ganglionares (75%) e igualmente, por outro lado, uma percentagem importante dos doentes que não carecem de linfadenectomia alargada (50%).**

Se estes mesmos parâmetros puderem ser avaliados em grandes séries, eventualmente de carácter cooperativo, poderá ser estabelecida uma nova abordagem do cancro gástrico.

Se, nessas grandes séries, os resultados da presente investigação puderem ser confirmados, será possível **poupar à agressão cirúrgica da linfadenectomia alargada 26% do total dos doentes operados.**

Este é, provavelmente, o contributo mais importante deste estudo.





## VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abe N, Sugiyama M, Masaki T et al. Predictive factors for lymph node metastasis of differentiated submucosally invasive gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60: 242-45
- Accetta CA, Mello ER, Kesley R, et al. Adenocarcinoma gástrico Borrmann IV: é realmente pior?. In Eduardo Linhares, Laercio Lourenço, Takeshi Sano. *Atualização em cancer gástrico.* São Paulo. Tecmedd. 2005.
- Adachi W, Kobayashi M, Koike S et al. The influence of excess body weight on the surgical treatment of patients with gastric cancer. *Surg Today.* 1995; 25: 939-45
- Adachi Y, Kamakura T, Mori M et al. Role of lymph node dissection and splenectomy in node-positive gastric carcinoma. *Surgery.* 1994; 116: 837-41.
- Adachi Y, Mimori K, Mori M et al. Morbidity after D2 and D3 gastrectomy for node-positive gastric carcinoma. *J Am Coll Surg.* 1997; 184: 240-44.
- Adachi Y, Oshiro T, Maehara Y et al. A simple classification of lymph node level in gastric carcinoma. *Am J Surg.* 1995; 169: 382-85.
- Adachi Y, Shiraishi N, Suematsu T et al. Most important lymph node information in gastric cancer: Multivariate prognostic study. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7: 503-07.
- Allgayer H, Babic R, Gruetzener KU, et al. C-erb-B2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2201-09.
- Amado M, Carneiro F, Seixas M, Clausen H, Sobrinho-Simoes M. Dimeric sialyl-Le(x) expression in gastric carcinoma correlates with venous invasion and poor outcome. *Gastroenterology.* 1998; 114: 462-70.
- Amadori D, Maltoni M, Volpi A et al. Gene amplification and proliferative kinetics in relation to prognosis of patients with gastric carcinoma. *Cancer.* 1997; 79: 226-32.
- Aoyagi K, Kohfuji K, Yano S et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and c-erbB-2 in superspreading-type and penetrating-type gastric carcinoma. *Kurume Med J.* 2001; 48: 197-01.
- Arcangeli G, Saracino B, Angelini F et al. Postoperative adjuvant chemoradiation in completely resected locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54: 1069-75.
- Artunedo PP, Moreno M, Alonso A, et al. Prognostic significance of high microsatellite instability in a Spanish series of gastric adenocarcinomas. *Anticancer Res.* 2000; 20: 4009-14.
- Ashley SW, Evoy D, Daly JM. Stomach. In Seymour I. Schwartz et al (eds). *Principles of Surgery.* New York. McGraw-Hill. 1999.
- Assumpção PP, Burbano RR. *Genética e Cancer Gástrico.* In: Eduardo Linhares, Laercio Lourenço, Takeshi Sano. *Atualização em cancer gástrico,* pg. 95-107. Tecmedd, São Paulo, 2005.
- Azarhoush R, Keshkar AA, Amirani T, Kazemi-Nejad V. Relationship between p53 expression and gastric cancers in cardia and antrum. *Arch Iran Med.* 2008; 11: 502-6.
- Baba H, Maehara Y, Takeuchi H et al. Effect of lymph node dissection on the prognosis in patients with node-negative early gastric cancer. *Surgery.* 1995; 117: 165-69.
- Baba M, Hokita S, Shimada M et al. Paraaortic lymphadenectomy in patients with advanced carcinoma of the upper-third of the stomach. *Hepatogastroenterology.* 2000; 47: 893-6.
- Bae JM, Park JW, Yang HK et al. Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy. *World J Surg.* 1998; 22: 254-60.
- Baldus SE, Zirbes TK, Engel S et al. Correlation of the immunohistochemical reactivity of mucin peptide cores MUC1 and MUC2 with the histopathological subtype and prognosis of gastric carcinomas. *Int J Cancer.* 1998; 79: 133-38.
- Barber ME, Save V, Carneiro F et al. Histopathological and molecular analysis of gastrectomy specimens from hereditary diffuse gastric cancer patients has implications for endoscopic surveillance of individuals at risk. *J Pathol.* 2008; 21: 286-94.
- Barbosa E, Sousa JP, Cirnes L, et al. A instabilidade de microssatélites no carcinoma colorrectal esporádico. *Revista Portuguesa de Coloproctologia.* 2006
- Barros H, Lunet N. *Cancro. Uma perspectiva de saúde pública.* ArquiMed. 2006; 20: 31-6.
- Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L et al. Association of *ERBB2* gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer.* 2009; 100: 487-93.
- Bataille F, P Rumele, W Dietmair et al. Alterations in p53 predict response to preoperative high dose chemotherapy in patients with gastric cancer. *Mol Pathol.* 2003; 56: 286-92.
- Becker KF, Atkinson MJ, Reich V. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res.* 2004; 54: 3845-52.
- Behrens K, Dalton RR, van Heerden J, et al: Extended lymph node dissection for gastric cancer. Is it of value? *Surg Clin North Am.* 1992; 72: 433-43
- Bennino F, De Angelis R, Sant M et al. Eurocare Working Group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 773-83.

- Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol*.2005;12:347-53
- Bettencourt AI. D2 Gastrectomy-R0 surgery in gastric adenocarcinoma-5 year results. Comunicação pessoal. Gastric Adenocarcinoma – International Symposium. Porto. May 2006.
- Bittorf BR, Gunther F, Merkel S et al. D3 versus D2 dissection in stomach carcinoma. A case-control study of postoperative morbidity, survival and early oncologic outcome. *Chirurg*. 2002; 73: 336-47.
- Bloechle C, Izbicki JR, Limmer J, et al. Multivisceral resection for locally advanced gastric cancer. *Acta Chir Belg*. 1995; 95: 72-75.
- Boku N, Chin K, Hosokawa K et al. Biological markers as a predictor for response and prognosis of unresectable gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil and cis-platinum. *Clin Cancer Res*. 1998; 1469-74.
- Bonenkamp J, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Eng J Med*. 1999; 340: 908-14.
- Bonenkamp JJ, Songun I, Van de Velde CJ et al. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg*. 1996; 83: 672-74
- Bonenkamp JJ, Van-de Velde CJ, Kampschoer GH. Comparasion of factors influencing the prognosis of japanese, german and dutch gastric cancer patients. *World J Surg*. 1993; 17: 410-14
- Borie F, Millat B, Fingerhut A, et al. Lymphatic involvement in early gastric cancer: prevalence and prognosis in France. *Arch Surg*. 2000; 135: 1218-23.
- Bouvier AM, Haas O, Faivre J et al. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study *Cancer*. 2002; 94: 2862-26.
- Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G et al. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*. 1997; 226: 613-20.
- Bozzetti F, Marubini E, Bonfati G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*. 1999; 230: 170-78.
- Brady MS, Rogatko A, Dent LL, Shiu MH. Effect off splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. *Arch Surg*. 1991; 126: 359-64.
- Braga M, Vignali A, Gianotty L, et al. Benefits of early postoperative enteral feeding in cancer patients. *Infusionsther-Transfusionsmed*. 1995; 22: 280-84.
- Braga-M, Molinari M, Zuliani W, et al. Surgical treatment of gastric carcinoma: impact on survival and quality of life. *Hepatogastroenterology*. 1996; 43: 187-93.
- Bresciani C, Perez RO, Gama-Rodrigues J. Familial gastric cancer. *Arq Gastroenterol*. 2003;40:2803-04
- Brien TP, Depowski PL, Shehan CE, et al. Prognostic factors in gastric cancer. *Mod Pathol*. 1998; 11: 870-07.
- Brooks-Wilson AR, KauraHp, Suriano G, Huntsman D et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet*. 2004;41:508-17.
- Butters M, Sraub M, Bittner R. Studies on nutritional status in general surgery patients by clinical, anthropometric and laboratorial parameters. *Nutrition*. 1996;12:405-10.
- Cabrera RA, Chaves P, Crespo M, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: could the characteristics of adjacent intestinal metaplasia help in the understanding of biopathogenesis? *Dis Esophagus*. 2002; 15: 287-89.
- Cady B, Smith JW, Shiu MH, Kelseg L, et al: Morbidity of radical lymphadenectomy in the curative resection of gastric carcinoma. *Arch Surg*.1991; 126:1473
- Cai J, Ikeguchi M, Tsujitani S, et al. Significant correlation between micrometastasis in the lymph nodes and reduced expression of E-cadherin in early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2001; 4: 66-74.
- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Oliveira C, Seruca R et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet*. 1999;36:873-80.
- Cardoso SM, Rodrigues VL, Veiga FA: Aspectos epidemiológicos do cancro do estômago em Portugal. In: Fernando José de Oliveira (ed). *Carcinoma Gástrico*.1992: 23-40.
- Carneiro F, David L, Seruca R, et al. Hyperplastic polyposis and diffuse carcinoma of the stomach. A study of a family. *Cancer*. 1993; 72: 323-29.
- Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol*. 2004; 203: 681-87.
- Carneiro F, Seixas M, Sobrinho Simões M. New elements for a updated classification of the carcinomas of the stomach. *Pathol Res Pract*. 1995; 191: 571-84.
- Carneiro F. Classification of gastric carcinomas. *Curr Diag Pathol*. 1997; 4: 51-59.
- Carvalho F, Peixoto A, Steffensen R, et al. MUC1 gene polymorphism does not explain the different incidence of gastric cancer in Portugal and Denmark. *Ann Hum Genet*. 1999; 63: 187-91.

- Carvalho R, Milne NA, Cirnes L, et al. Early-onset gastric carcinomas display molecular characteristics distinct from gastric carcinomas occurring at a later age. *J Pathol.* 2004; 204: 75-83.
- Cascinu S, Del Ferro E, Barbanti I et al. Tumor markers in the diagnosis of malignant serous effusions. *Am J Clin Oncol.* 1997;20:247-50.
- Ceelen-WP, Hesse-U, Hemptinne-B, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surg.* 2000; 87: 1006-15.
- Cetin B, Atalay C, Aslan S. Peritoneal carcinoembryonic antigen level for predicting locoregional and distant spread of gastric cancer. *Surg Today.* 2005;35:919-24
- Chamadol N, Wongwiwatchai J et al. Accuracy of spiral CT in pre-operative staging of gastric carcinoma: correlation with surgical and pathological findings. *J Med Assoc Thai.* 2008;91:356-63.
- Chan A O, Lam S K, Chu K M et al. Soluble E-cadherin is a valid prognostic marker in gastric carcinoma. *Gut.* 2001; 48: 808-11.
- Chan AO, Chu KM, Lam SK et al. Soluble E-cadherin is an independent pre-therapeutic factor for long-term survival in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2288-93.
- Chan AO, Chu KM, Lam SK, et al. Early prediction of tumor recurrence after curative resection of gastric carcinoma by measuring soluble E-cadherin. *Cancer.* 2005; 104: 740-46
- Chan N, Stangie K, Sherburne R et al. The biosynthesis of Lewis X in *helicobacter pylori*. *Glycobiology.* 1995;5:683-88.
- Chan O-O, Lam S-K, Wong B C Y et al. Promoter methylation of E-cadherin gene in gastric mucosa associated with *helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Gut.* 2003; 52: 502-06
- Chang DK, Kim JW, Kim BK et al. Clinical significance of CT-defined minimal ascites in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2005;14:6587-92.
- Chang KH, Kwon JW, Kim BS et al. p53 overexpression in gastric adenocarcinoma with *helicobacter pylori* infection. *Yonsei Med J.* 1997; 38: 117-24.
- Chang MS, Kim HS, Kim CW et al. Epstein-Barr virus, p53 protein and microsatellite instability in the adenoma-carcinoma sequence of the stomach. *Hum Pathol.* 2002; 33: 415-20.
- Chang MS, Lee HS, Kim HS et al. Epstein-Barr virus and microsatellite instability in gastric carcinogenesis. *J Pathol.* 2003; 199: 447-52.
- Chang Wei Feng, Li Dong Wang, Lian Hua Jiao et al. Expression of p53, inducible nitric oxide synthetase. *BMC Cancer.* 2002; 2-8
- Charlton A, Blair V, Shaw D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. *Gut.* 2004;53:814-20.
- Chen BF, Marrogi AJ, Freeman SM, Clejan S. Gastric carcinoma: recent issues in prognostic factors. *J La State Med Soc.* 1995; 147: 138-45.
- Chen HC, Chu RY, Hsu PN et al. Loss of E-cadherin expression correlates with poor differentiation and invasion into adjacent organs in gastric adenocarcinomas. *Cancer Lett.* 2003; 201: 97-06.
- Chen J, Cheong JH, Yun MJ et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer.* 2005;103::2383-90.
- Chen L, Li X, Wang GL et al. Clinicopathological significance of overexpression of *TSPAN1*, *Ki67* and *CD34* in gastric carcinoma. *Tumori.* 2008; 94:531-38.
- Cheon SH, Rha SY, Jeung HC et al. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann Oncol.* 2008; 19: 1146-53.
- Chikara K, Hiroshi S, Masato N et al. Indications for pancreatico-splenectomy in advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48: 908-12.
- Cho MY, Kroh MD, Joh YG, Suh SO. Impact of splenectomy on circulating t-lymphocyte subsets in stage III gastric cancer. *ANZ J Surg.* 2002; 72: 411-16.
- Choe WH, Lee SY, Lee JH et al. High frequency of microsatellite instability in intestinal-type gastric cancer in Korean patients. *Korean J Intern Med.* 2005; 20: 116-22.
- Choi SW, Choi JR, Chung YJ et al. Prognostic implications of microsatellite genotypes in gastric carcinoma. *Int J Cancer.* 2000; 89: 378-83.
- Chua Y J, Cunningham D. The UK BCRI MAGIC Trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: Implications for Clinical Practice. *Ann Surg Oncol.* 2007; 10:2687-90.
- Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, et al. Germline E-cadherin gene mutation: is prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer.* 2001; 92: 181-87.
- Chuwa EW, Khin LW, Chan WH. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in gastric cancer in Singapore. *Gastric Cancer.* 2005;8:228-37.
- CJ van der Woude, JH Kleibeuker, ATGM Tiebosch et al. Diffuse and intestinal type gastric carcinomas differ in their expression of apoptosis related proteins. *J Clin Pathol.* 2003; 56: 699-02.
- Collard JM, Malaise J, Mabrut JY, Kestens PJ. Skeletonizing en-bloc gastrectomy for adenocarcinoma in caucasian patients. *Gastric Cancer.* 2003; 6: 210-16.
- Conde AR, Martins G, Saraiva C et al. Association of p53 instability with the glutathione S-transferase null genotype in gastric cancer in the Portuguese population. *J Clin Pathol Mol Pathol.* 1999; 52: 131-34.

- Conlin V S, Curtis S B, Zhao Y, et al. *Helicobacter pylori* infection targets adherens junction regulatory proteins and results in increased rates of migration in human gastric epithelial cells. *Infection and Immunity*. 2004; 72: 5181-92.
- Correa P: A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988; 48:3554-60
- Correa P: The epidemiology of gastric cancer. *World J Surg*. 1991; 15:228-34
- Costa P, Carraça J, Brito AS, et al. Avaliação multifactorial da qualidade de vida em doentes gastrectomizados por cancro gástrico. Estudo piloto de métodos de avaliação. *GE-J Port Gastroenterol*. 2006; 13: 174-80.
- 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., Hole, D., Taggart, D.J., et al Evaluation of the prognostic factors in gastric cancer: the effect of chemotherapy on survival *Br J Surg*.1987;74: 715-20
- Cuschieri A, Talbot IC, Weeden S et al. Influence of pathological tumour variables on long-term survival in resectable gastric cancer. *Br J Cancer*.2002;86:674-79.
- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Cooperative Group. *Br J Cancer*. 1999; 79: 1522-30.
- David L, Seruca R, Nesland JM et al. C-erb-B2 expression in primary gastric carcinomas and their metastases. *Mod Pathol*. 1992; 5: 384-90.
- Da-Zi Xu, You-Qing Zhan, Xiao-Wei Sun et al. Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2004; 10: 2727-30.
- De Almeida JC, Bettencourt A, Costa CS, de Almeida JM. Curative surgery for gastric cancer: study of 166 consecutive patients. *World J Surg*. 1994;18:889-94.
- De Manzoni G, Verlato G, Guglielmi A et al. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg*. 1996; 83: 1604-07.
- Degiuli M, Sasako M, Pozetto A, Allone T et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: results of a prospective, multi-centre analysis of morbidity and mortality in 118 consecutive cases. *Eur J Surg Oncol*. 1997; 23: 310-14.
- Dhar DK, Kubota H, Tachibana M et al. Body mass index determines the success of lymph node dissection and predicts the outcome of gastric carcinoma patients. *Oncology*.2000;59:18-23.
- Di Costanzo F, Gasperoni F, Manzione L et al. Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized phase III trial conducted by GOIRC. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100:376-77.
- Diaz LA, Yarnoz C, Aguilar R. et al. Rationale for gastrectomy with D2 lymphadenectomy in the treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2008; 11: 69-71.
- Dilley P, Bennett M. Pathology of benign, malignant and premalignant oesophageal and gastric tumors. In S. Michael Griffin, Simon A Raimes (eds). *Upper Gastrointestinal Surgery*. London. W.B.Saunders.2001.
- DiSiena M R, Taneja C, Wanebo H J. Radical gastrectomy and lymphadenectomy: Historic overview, surgical trends and lessons from the past. *Surg Oncol Clin N Am*. 2005; 14: 511-32.
- Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in gastric carcinoma. *Endoscopy*. 1993; 25: 162-66.
- Elangbam C S, Qualls C W, Dahlgren R R. Cell adhesions molecules-update. *Vet Pathol*. 1997; 34:61-73.
- Elias D. Technique Chirurgicale des curages ganglionnaires étendus (de type R2 et R3) pour adénocarcinomes gastriques. *Ann Chir*.1995; 49:13-23.
- Ellis FH Jr, Gibb SP, Watkins E Jr: Limited esophagogastrectomy for carcinoma of the cardia. Indications, techniques, and results. *Ann Surg*.1988; 208:354-61
- Evans TRJ, Kaye SB. Vaccine therapy for cancer-fact or fiction? *Q J Med*. 1999; 92:299-07.
- Fatouros M, Roukos DH, Lorenz M et al. Impact of spleen preservation in patients with gastric cancer. *Anticancer Res*. 2005; 25: 3023-30.
- Figueiredo C, Machado JC, Seruca R, Carneiro F, Sobrinho-Simões M et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *JNCI*. 2002; 94: 1680-87.
- Fink U, Schuhmacher C, Stein HJ, Siewert JR et al. Preoperative chemotherapy for stage III-IV gastric carcinomas: feasibility, response and outcome after complete resection. *Br J Surg*. 1995; 82: 1248-52.
- Fléjou JF, Paraf F, Muzeau F, Fékété F. Expression of c-erb-B2 on Barrett's adenocarcinoma: prognostic correlations. *J Clin Pathol*. 1994; 47: 23-26.
- Folli S, Dente M, Dell'Amore D et al. Early gastric cancer: prognostic factors in 223 patients. *Br J Surg*. 1995; 82: 952-56.
- Folli S, Morgagni P, Manzoni G et al. Risk factors for lymph node metastasis and their prognostic significance in early gastric cancer for the Italian research group for gastric cancer (IRGGC). *Jap J Clin Oncol*. 2001; 31: 495-99.
- Fondevila C, Metges JP, Pera M et al. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2004; 90: 206-15.
- Fujii K, Isozaki H, Okajima K, et al. Clinical evaluation of lymph node metastasis in gastric cancer defined by the fifth edition of the TNM classification in comparison with the Japanese system. *Br J Surg*. 1999; 86: 685-89.

- Fujita T, Matai K, Kohno S, Itsubo K. Impact of splenectomy on circulating immunoglobulin levels and the development of postoperative infection following total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 1996; 83: 1776-78.
- Fukuya T, Honda H, Hayashi T et al. Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. *Radiology.* 1995; 197: 705-11.
- Furukawa H, Hiratsuka M, Ishikawa O et al. Total gastrectomy with dissection of lymph nodes along the splenic artery: a pancreas preserving method. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7: 669-73.
- Furukawa H, Hiratsuka M, Iwanaga T et al. Extended surgery-left upper abdominal exenteration plus Appleby's method for type 4 gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1997; 4: 209-14.
- Futamura N, Nakamura S, Tatematsu M et al. Clinicopathologic significance of *Sialyl Le(x)* expression in advanced gastric carcinoma. *Br J Cancer.* 2000;83:1681-87.
- Gabbert HE, Mueller W, Schneiders A et al. Prognostic value of E-cadherin expression in 413 gastric carcinomas. *Int J Cancer.* 1996; 69: 184-89.
- Gabbert HE, Muller W, Schneiders A, et al. The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer.* 1995; 76: 720-26.
- Garcia I, Vizoso F, Martin A et al. Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10: 234-41.
- Garnier P, VielHP, Asselain B et al. Prognostic value of the Lauren and Ming classifications in gastric adenocarcinoma. Multidimensional analysis. *Gastroenterol Clin Biol.* 1998;12:553-38.
- Garófolo A, Lopez FA, Petrilli AS. High prevalence of malnutrition among patients with solid non-hematological tumors as found by using skinfold and circumference measurements. *São Paulo Med J.* 2005; 123:26
- Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC. Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA19.9 and CA72.4 in gastric carcinoma. *Tumour Biol.* 2001;22:318-22.
- Gayther AS, Goringe KL, Ramus SJ, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of european origin. *Cancer Res.* 1998; 15: 4086-89.
- Giovanetti M, Brotto AC, Tiberio GA et al. D2 lymphadenectomy in the treatment of gastric cancer: a retrospective view on our experience (1990-1997). *J Exp Clin Cancer Res.* 1999; 18: 455-58.
- Gleeson CM, Sloan JM, McGuigan JÁ, Ritchie AJ, Weber JL, Russell SE. Widespread microsatellite instability occurs infrequently in adenocarcinoma of the gastric cardia. *Oncogene.* 1996; 12: 1653-62.
- Gofuku J, Shiozaki H, Doki Y et al. Characterization of soluble E-cadherin as a marker in gastric cancer patients. *Br J Cancer.* 1998; 78: 1095-01.
- Goishi H, Tanaka S, Haruma K et al. Predictive value of cathepsin D and *Ki-67* expression at the deepest penetration site for lymph node metastases in gastric cancer. *Oncol Rep.* 2000; 7: 713-18.
- Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL et al. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:988-92.
- Graziano F, Arduini F, Ruzzo A et al. Prognostic analysis of E-cadherin gene promoter hypermethylation in patients with surgically resected, node-positive, diffuse gastric cancer. *Clinic Cancer Res.* 2004; 10: 2784-89.
- Graziano F, Arduini F, Ruzzo A et al. Combined analysis of E-cadherin gene (*CDH1*) promoter hypermethylation and E-cadherin protein expression in patients with gastric cancer: implications for treatment with demethylating drugs. *Ann Onco.* 2004; 15: 489-92.
- Graziano F, Cascinu S, Catalano G et al. Potential role and chronology of abnormal expression of the deleted in colon cancer (DCC) and the p53 proteins in the development of gastric cancer. *BMC Cancer.* 2001; 1:9.
- Gretschel S, Christoph F, Bembek A et al. Body mass index does not affect systematic D2 lymph node dissection and postoperative morbidity in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:836-38
- Griffith JP, Sue-ling HM, Johnston D et al. Preservation of the spleen improves survival after radical surgery for gastric cancer. *Gut.* 1995; 36: 684-90.
- Grogg KL, Lohse CM, Pankratz VS, Halling KC, Smyrk TC. Lymphocyte-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology and survival. *Mod Pathol.* 2003; 16: 641-51.
- Grundeit T, Vogelsang H, Siewert JR et al. Loss of heterozygosity and microsatellite instability as predictive markers for neoadjuvant treatment in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 4782-88.
- Guadagni F, Roselli M, Amato T. CA72-4 measurement of tumor associated glycoprotein 72 (*TAG-72*) as a serum marker in the management of gastric carcinoma. *Cancer Res.* 1992;52:1222-27.
- Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M et al. Correlation between positive CA 72.4 serum levels and lymph node involvement in patients with gastric carcinoma. *Anticancer Res.* 1993;13:2409-13.
- Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature.* 1998; 392:402-05
- Gunji Y, Shimada H, Ochiai T et al. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes in early gastric cancer. *Dig Surg.* 2003; 20: 148-53.
- Gunji Y, Suzuky T, Kobayashi S, et al. Evaluation of D3/D4 lymph node dissection for patients with grossly N2 positive advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50: 1178-82.

Gunther K, Horbach T, Merkel S, et al. D3 lymph node dissection in gastric cancer: evaluation of postoperative mortality and complications. *Surg Today*. 2000; 30: 700-05.

Gurel S, Dolar E, Yerci O et al. The relationship between c-erb-B2 oncogene expression and clinicopathological factors in gastric cancer. *J Int Med Res*. 1999; 27: 74-78.

Habermann CR, Weiss F, Riecken R et al. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. *Radiology*. 2004; 230: 465-71.

Hamada M, Fujiwara T, Hizuta A et al. The p53 is a potent determinant of chemosensitivity and radiosensitivity in gastric and colorectal cancers.

Hanazaki K, Sodeyama H, Mochizu Y et al. Efficacy of extended lymphadenectomy in the noncurative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterol*. 1999; 46:2677-82.

Hanazaki K, Wakabayashi M, Sodeyama H, et al. Surgery for gastric cancer in patients older than 80 years of age. *Hepatogastroenterology*. 1998; 45: 268-75.

Hang Q, Zhang X, Jiang ZW et al. Hypoleptinemia in gastric cancer patients: relation to body fat mass, insulin and growth hormone. *J Parent Enteral Nutr*. 2005;29:229-35.

Harrison LE, Karpeh Ms, Brennan MF. Extended lymphadenectomy is associated with a survival benefit for node-negative gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 1998; 2: 126-31.

Hartgrink HH, van de Velde CJ, Bonenkamp JJ, Sasako M et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2069-77.

Hartgrink HH, van de Velde CJ. Status of extended lymph node dissection: locoregional control is the only way to survive gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2005; 153-65.

Hayden JD, Cawkwell L, Dixon MF, et al. A comparison of microsatellite instability in early onset gastric carcinomas from relatively low and high incidence european populations. *Int J Cancer*. 2000; 85: 189-91.

Hayden JD, Cawkwell L, Quirke P, et al. Prognostic significance of microsatellite instability in patients with gastric carcinoma. *Eur J Cancer*. 1997; 33: 2342-46.

Hayden JD, Cawkwell L, Sue-Ling H, et al. Assessment of microsatellite alterations in young patients with gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 1997; 80: 1358-60

Hayes N, Wayman J, Wadehra V Scott DJ, et al. Peritoneal cytology in the surgical evaluation of gastric carcinoma. *Br J Cancer*. 1999; 79: 520-24.

Herbella FA, Tineli AC, Wilson JL, Del Grande JC. Gastrectomy and lymphadenectomy for gastric cancer: is the pancreas safe?. *Gastrointest Surg*. 2008; 12: 1912-14.

Hiyama T, Tanaka S, Yoshihara M et al. Chromosomal and microsatellite instability in sporadic gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 19:756-70

Hong Jin Kim, Martin S. Karpeh, Murray F. Brennan. Standardization of the extent of lymphadenectomy for gastric cancer: Impact on survival. *Advances in Surgery*. 2001; 35: 203-23.

Hong-Kai Zhang, Qiu-Min Zhang. Expression of mucins and E-cadherin in gastric carcinoma and their clinical significance. *World L Gastroenterol*. 2004; 10: 3044-47.

House MG, Brennan MF. Neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Advances in Surgery*. 2009; 42:151-68

Huang CM, Lin BJ, Lu HS et al. Effect of lymphadenectomy extent on advanced gastric cancer located in cardia and fundus. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:4216-21

Huang SP, Wu MS, Shun CT, et al. Tumor angiogenesis increases with nuclear p53 accumulation in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49: 1453-56.

Huiping C, Kristjansdottir S, Jonasson JG, et al. Alterations of E-cadherin and B-catenin in gastric cancer. *BMC Cancer*. 2001;1:16

Hundahl AS, Phillips JL, Menck. The National data base report no poor survival of US gastric carcinoma patients treated with gastrectomy, and the "different disease" hypothesis. *Cancer*. 2000; 15: 921-32.

Hundahl AS, Stemmermann GN, Oishi A. Racial factors cannot explain superior Japanese outcomes in stomach cancer. *Arch Surg*. 1996; 131: 170-75.

Huntsman D, Carneiro F, Lewis F, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med*. 1999; 340: 77-84.

Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of ger-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med*. 2001; 344:1904-09

Hur K, Kwak MK, Lee HJ et al. Expression of gastrin and its receptor in human gastric cancer tissues. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006;132:85-91.

Ichikawa D, Kurioka H, Hamashima T. Prognostic value of lymph node staging in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50: 301-04

Ikeda Y, Mori M, Kajiyama K et al. Immunohistochemical expression of Sialil Tn, Sialil Lewis a, Sialil Lewis a-b, and silyl Lewis x in primary tumor and metastatic lymph nodes in human gastric cancer. *J Surg Oncol*. 1996;62:171-76.

Ikeguchi M, Oka S, Maeta M et al. Prognostic benefit of extended radical lymphadenectomy for patients with gastric cancer. *Anticancer Res.* 2000; 20: 1285-89.

Imada T, Rino Y, Takahashi M et al. Serum CA 19-9, SLX, STN and CEA levels of the peripheral and the draining venous blood in gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:2086-90.

Inada T, Ogata Y, Kubota T et al. D-2 lymphadenectomy improves the survival of patients with peritoneal cytology-positive gastric cancer. *Anticancer Res.* 2002; 22: 291-94.

Iriyama K, Asakawa T, Koike H, et al: Is extensive lymphadenectomy necessary for surgical treatment of intramucosal carcinoma of stomach?. *Arch Surg.* 1989; 124:309-11

Ishigami S; Natsugoe S, Hokita S et al. Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19.9 levels in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:41-44

Isisaki H, Tanaka N, Fujii K et al. Surgical treatment for advanced carcinoma of the gastric remnant. *Hepatogastroenterology.* 1998; 45: 1896-00.

Isosaki H, Okajima K, Fujii K et al. Effectiveness of paraaortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46: 549-54.

Isozaki H, Okajima K, Hu X, Fujii K, Sako S. Multiple early gastric carcinomas. Clinicopathologic features and histogenesis. *Cancer.* 1996; 78: 2078-86.

Jaehne J, Meyer HJ, Maschek H et al: Lymphadenectomy in gastric carcinoma-a prospective and prognostic study. *Arch Surg.* 1992; 127:290-94

Jaehne J, Urmacher C, Thaler HT et al. Expression of *Her2/neu* oncogene product p185 in correlation to clinicopathological and prognostic factors of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1992; 118: 474-79.

Jain S, Filipe MI, Gullick WJ et al. C-erb-B2 proto-oncogene expression and its relationship to survival in gastric carcinoma: an immunohistochemical study on archival material. *Int J Cancer.* 1991; 48: 668-71.

Jakszyn P, Bingham S, Carneiro F et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC\_EURGAST) study. *Carcinogenesis.* 2006; 27: 1497-01.

Jang TJ, Lee JL, Kim JR, et al. Decreased gastric proliferation of foveolar epithelial cells after the eradication of *Helicobacter pylori*. *J Korean Med Sci.* 1997; 12: 421-26.

Jatzko Gr, Lisborg PH, Stettner HM et al. A 10-year experience with japanese-type radical lymph node dissection for gastric cancer outside the Japan. *Cancer.* 1995; 76:1302-12.

Jawheri, Pignatelli, Farthing. The importance of the E cadherin-catenin complex in the maintenance of intestinal epithelial homeostasis: more than intercellular glue? *Gut.* 1997; 41: 581-84.

Jee MS, Koo C, Kim MH et al. Microsatellite instability in Korean patients with gastric adenocarcinoma. *Korean J Intern Med.* 1997; 12:144-54.

Ji BT, Chow WH, Yang G et al. Body mass index and the risk of cancers of the gastric cardia and distal stomach in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:481-85.

Jian-Hua LI, Xian-Zhe Shi, Shen LV et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on p53 expression of gastric mucosa and adenocarcinoma with microsatellite instability. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 4363-66.

Jing Lan, Yong-Yan Xiong, Yi-Xian Lin et al. *Helicobacter pylori* infection generated gastric cancer through p53-Rb tumor-suppressor system mutation and telomerase reactivation. *World J Gastroenterol.* 2003; 9:54-58.

Joo M, Lee HK, Kang YK. Expression of E-cadherin, beta-catenin, CD44s and CD44v6 in gastric adenocarcinoma: relationship with lymph node metastasis. *Anticancer Res.* 2003; 23: 1581-88.

Joo YE, Rew JS, Choi SK et al. Expression of E-cadherin and catenins in early gastric cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2002; 35: 35-42.

Juhasz M, Ebert MP, Schulz HU et al. Dual role of serum E-cadherin as a biological marker of metastatic development in gastric cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38: 850-55.

Jung Yeon Kim, Hye Jae Cho. DNA ploidy patterns in gastric adenocarcinoma. *J Korean Med Sci.* 2000; 15: 159-66.

Takeji Y, Korenaga D, Baba H, Watanabe A, Maehara Y et al. Surgical treatment of patients with gastric carcinoma and duodenal invasion. *J Surg Oncol.* 1995; 59: 215-19.

Takeji Y, Korenaga D, Tsujitani S, Baba H et al. Gastric cancer with p53 overexpression has high potential for metastasizing to lymph nodes. *Br J Cancer.* 1993; 67: 589-93.

Takeji Y, Maehara Y, Morita M et al. Correlation between Sialyl Tn antigen and lymphatic metastasis in patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *Br J Cancer.* 1995;71:191-95.

Takeji Y, Maehara Y, Sugimachi K et al. Long-term survival of patients with stage IV gastric carcinoma. *Cancer.* 1998; 82:2307-11

Kanai T, Konno H, Baba M et al. p53 overexpression and proliferative activity do not correlate with lymph node metastasis in early gastric cancer. *Eur Surg Res.* 1997; 29: 35-41.



- Karanikas V, Hwang LA, Pearson J, et al. Antibody and t cell responses of patients with adenocarcinoma immunized with nan-MUC1 fusion protein. *J Clin Invest.* 1997; 100: 2783-92.
- Kasakura Y, Fujii M, Kaiga T et al. Is there a benefit of pancreaticosplenectomy with gastrectomy for advanced gastric cancer? *Am J Surg.* 2000; 179: 237-42.
- Katai H, Yoshimura K, Sasako M et al. Risk factors for pancreas-related abcess after total gastrectomy. *Gastric Cancer.* 2005; 8: 137-41.
- Kato M, Saji S, Kanematsu M et al. Detection of lymph-node metastases in patients with gastric carcinoma:comparasion of three MR imaging pulse sequences. *Abdom Imaging.* 2000; 25: 25-29.
- Keller G, Grimm V, Siewert JR, et al. Analysis for microsatellite instability and mutations of the DNA mismatch repair gene *hMLH1* in familial gastric cancer. *Int J Cancer.* 1996; 68: 571-76.
- Keller G, Rudelius M, Siewert JR et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in gastric carcinoma in comparison to family history. *Am J Pathol.* 1998; 152: 1281-89.
- Ken-Ichi Mafune,. In M. Kaminishi, K. Takubo, K. Mafune (eds). The diversity of gastric carcinoma. Tokyo. Springer-Verlag. 2005.
- Kesley R, Guittmann G, Mello E. Linfadenectomia do ligamento hepatoduodenal: estação 12. In: Eduardo Linhares, Laercio Lourenço, Takeshi Sano. Atualização em cancer gástrico, 293-02. Tecmedd, São Paulo, 2005.
- Kida M, Tanabe S, Watanabe M, et al. Staging of gastric cancer with endoscopic ultrasonography and endoscopic mucosal resection. *endoscopy.* 1998; 30: A64-68 (suppl)
- Kikuchi S, Arai Y, Kobayashi N et al. Is extended lymphadenectomy valuable in palliatively gastrectomized patients with gastric cancer and simultaneous peritoneal metastasis? *Hepatogastroenterology.* 2000; 47: 563-66.
- Kikuchi S, Katada N, Kobayashi et al. Factors associated with pN3 stage tumors according to the TNM classification in advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50: 1723-26.
- Kikuchi S, Kurita A, Kobayashi N et al. First drainage lymph node(s) in gastric cancer: analysis of the topographical pattern of lymph node metastasis in patients with pN-1 stage tumors. *Anticancer Res.* 2003; 23: 601-04.
- Kikuchi S, Nemoto Y, Kobayashi N, et al. Wich patients with advanced, proximal gastric cancer benefit from complete clearance of spleno-pancreatic lymph nodes?
- Kikushi S, Tsukamoto H, MienoH et al. Results of resection of gastric cancer with distant metastases. *Hepatogastroenterology.* 1998; 45: 592-96.
- Kikuyama S, Inada T, Shimizu K et al. p53, bcl-2 and thymidine phosphorylase as predictive markers of chemotherapy in patients with advanced and recurrent gastric cancer. *Anticancer Res.* 2001; 21: 2149-53.
- Kikuyama S, Kubota T, Shimizu K, Miyakita M. Ki-67 antigen expression in relation to clinicopathological variables and prognosis in gastric cancer. *Oncol Rep.* 1998; 5: 867-70.
- Kim H, Kim YH, Kim SE, et al. Concerted promoter hypermethylation of *hMLH1*, *p16INK4A* and E-cadherin in gastric carcinomas with microsatellite instability. *J Pathol.* 2003; 2003; 200: 23-31.
- Kim HS, Woo DK, Bae SI, et al. Microsatellite instability in the adenoma-carcinoma sequence of the stomach. *Lab Invest.* 2000; 80: 57-64.
- Kim jH, Park JM, Jung CW. The significance of lymph node micrometastasis and its correlation with E-cadherin expression in pT1-T3N0 gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2008; 97: 125-30.
- Kim JP, Oh ST, Hwang Ts et al. The prognostic significance of c-erb-B2 and p53 protein expression in gastric carcinoma-a multivariate analysis of prognostic factors. *J Korean Med Sci.* 1994; 9: 248-53.
- Kim JP. Surgical results in gastric cancer. *Semin Surg Oncol.* 1999; 17: 132-38.
- Kim J-P: The concept of immunochemosurgery in gastric cancer. *World J Surg.* 1987; 11:465-72
- Kim KM, Lee A, Chae HS, et al. Expression of p53 and NDP-K/nm23 in gastric carcinomas-association with metastasis and clinicopathologic parameters. *J Korean Med Sci.* 1995; 10: 406-13.
- Kim MJ, Kim HS, Song KS et al. Altered expression of Lewis antigen on tissue and erythrocytes in gastric cancer patients. *Yonsei Med J.* 2002;43:427-34.
- Kimura H, Konishi K, Kaji M, et al. Apoptosis, cell proliferation and expression of oncogenes in gastric carcinomas induced by preoperative administration of 5-fluorouracil. *Oncol Rep.* 2000; 7: 971-76.
- Kitamura K, Nishida S, Yamamoto K, et al. Lymph node metastasis in gastric cancer in the upper third of the stomach-surgical treatment on the basis of the anatomical distribution of positive node. *Hepatogastroenterology.* 1998; 45: 281 –85.
- Kitamura K, Yamaguchi T, Sawai K et al. Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: rational of limited surgery. *J Surg Oncol.* 1997; 64: 42-47.
- Kitamura, Sugimachi, Saku. Evaluation of surgical treatment for patients with gastric cancer who are over 80 years of age. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46: 2074-80.

- Kiyama T, Mizutani T, Okuda T et al. Postoperative changes in body composition after gastrectomy. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:313-19.
- Kodama I, Yoshida C, Kofuji K et al. Gallstones and gallbladder disorders after gastrectomy for gastric cancer. *Int Surg.* 1996; 81: 36-39.
- Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K, et al: Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach. *World J Surg.* 1981; 5:241-46
- Kodera Y, Ito S, Yamamura Y et al. Obesity and outcome of distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51:1225-28.
- Kodera Y. The beginning of a new era: East meets West more comfortably regarding lymphadenectomy for gastric cancer-Japan will finally drop the surgery alone arm in its pursuit of a multimodal treatment strategy. *Gastric Cancer.* 2007; 10:69-74.
- Koide N, Nishio A, Hiraguri M et al. Cell proliferation, apoptosis and angiogenesis in gastric cancer and its hepatic metastases. *Hepatogastroenterology.* 2002; 49: 869-73.
- Kolodziejczyk P, Yao T, Oya M et al. Long-term follow-up study of patients with gastric adenomas with malignant transformation. An immunohistochemical analysis. *Cancer.* 1994; 74: 2896-07.
- Kono K, Naganuma H, Sekikawa T et al. Serum level of HER-2/neu in patients with gastric cancer: correlation with HER-2/neu overexpression in gastric carcinoma tissue. *Tumour Biol.* 2000; 21: 139-44.
- Konturek PC, Bielanski W, Bobrzynski A et al. Gastric mucosal expression and luminal release of growth factors in gastric carcinoma and duodenal ulcer patients before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Physiol Pharmacol.* 1997;48:375-82.
- Korenaga D, Haraguchi M, Okamura T, et al: DNA ploidy and tumor invasion in human gastric cancer. *Histopathologic differentiation.* *Arch Surg.* 1989; 124:314-18
- Kunikasi C, Shimada H, Akiyama H et al. Implication of extended lymph node dissection stratified for advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 2003; 23: 4181-86.
- Kunisaki C, Shimada H, Akiyama H et al. Clinical impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 2005; 25: 1369-75.
- Kunisaki C, Shimada H, Takahashi M, et al. Prognostic factors in early gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48: 294-98.
- Kunisaki C, Shimada H, Yamaoka H et al. Indications for paraaortic lymph node dissection in gastric cancer patients with paraaortic lymph node involvement. *Hepatogastroenterology.* 2000; 47: 586-89.
- Kunisaki C, Takahashi M, Fukushima T. The influence of stage migration on the comparison of surgical outcomes between D2 gastrectomy and D3 gastrectomy (para-aortic lymph node dissection): a multi-institutional retrospective study. *Am J Surg.* 2008; 196: 358-63.
- Kusano M, Kakiuchi H, Mihara M et al. Absence of microsatellite instability and germline mutations of E-cadherin, APC and p53 genes in Japanese familial gastric cancer. *Tumour Biol.* 2001; 22: 262-68.
- Kwon SJ. Prognostic impact of splenectomy on gastric cancer: results of the Korean Gastric Cancer Study Group. *World J Surg.* 1997; 21: 837-44.
- Kyoung-Mee Kim, Anhi Lee, Hyun-Suk Chae, Sang-In Shim. Expression of p53 and NDP-K in gastric carcinomas-association with metastasis and clinicopathologic parameters. *J Kor Med Science.* December 1995; 6: 406-13.
- Kyu Eun Lee, Hyuk-Joon Lee, Yoon Ho Kim, et al Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erb-B2 in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2003; 33: 173-79.
- Lambert R, Guilloux A, Oshima A. et al. Incidence and mortality from stomach cancer in Japan, Slovenia and the USA. *Int J Cancer.* 2002; 97:811-18.
- Lee EY, Cibull ML, Strodel WE, Haley JV. Expression of HER-2/neu oncoprotein and epidermal growth factor receptor and prognosis in gastric carcinoma. *Arch pathol Lab Med.* 1994; 118: 235-39.
- Lee HK, Lee HS, Yang HK et al. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in gastric cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2003; 18: 518-25.
- Lee HR, Kim JH, Uhm HD et al. Overexpression of c-erb-B2 protein in gastric cancer by immunohistochemical stain. *Oncology.* 1996; 53: 192-97.
- Lee HS, Choi SI, Lee HK et al. Distinct clinical features and outcomes of gastric cancers with microsatellite instability. *Mod Pathol.* 2002; 15: 632-40.
- Lee HS, Lee BL, Kim SH et al. Microsatellite instability in synchronous gastric carcinomas. *Int J Cancer.* 2001; 91: 619-24.
- Lee KY, Noh SH, Hyung WJ et al. Impact of splenectomy for lymph node dissection on long-term surgical outcome in gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8: 402-06.
- Lee MA, Hong YS, Kang JH et al. Detection of Epstein-Barr virus by PCR and expression of LMP1, p53, CD 44 in gastric cancer. *Korean J Intern Med.* 2004; 19: 43-47.
- Lee T-P, Leung W K, Chan M W Y et al. Detection of gene promoter hypermethylation in the tumor and serum of patients with gastric carcinoma. *Clinic Cancer Res.* 2002; 8: 1761-66.
- Lee Wj, Lee WC, Hwang SJ et al. Survival after resection of gastric cancer and prognostic relevance of systematic lymph node dissection: twenty years experience in Taiwan. *World J Surg.* 1995; 19: 707-13.
- Lee WJ, Shun CT, Hong RL et al. Overexpression of p53 predicts shorter survival in diffuse type gastric cancer. *Br J Surg.* 1998; 85: 1138-42.

- Lee YT, Ng EK, Hung LC. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut*.2005;54:1541-45.
- Leung WK, Kim JJ, Kim JG, Graham DY, Sepulveda AR. Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol*. 2000; 156: 537-43.
- Lewis FR, Mellinger JD, Carneiro F, Huntsman DG, Caldas C et al. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery*. 2001;130:612-17.
- Lewis WG, Edwards P, Barry JD et al. D2 or not D2? The gastrectomy question. *Gastric Cancer*. 2002; 5:29-34.
- Li JK, Zheng M, Miao CW et al. Peritoneal lavage cytology and carcinoembryonic antigen determination in predicting peritoneal metastasis and prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol*.2005;11:7374-77.
- Liedman B, Andersson H, Bossaues I et al. Changes in body composition after gastrectomy: results of a controlled prospective clinical trial. *World J Surg*. 1997; 21:416-21.
- Lim JS, Kim MJ, Yun MJ et al. Comparison of CT and 18fF-FDG pet for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma. *Korean J Radiol*.2006;7:249-56.
- Lim S, Lee HS, Kim HS et al. Alterations of E-cadherin-mediated adhesion protein is common, but microsatellite instability is uncommon in young age gastric cancers. *Histopathology*. 2003; 42: 128-36.
- Lin J, Leach S Current treatment of gastric cancer: Is adjuvant therapy of benefit? *Advances in Surgery*. 2003; 37: 95-121.
- Lin JT, Wu MS, Shun CT et al. Occurrence of microsatellite instability in gastric carcinoma is associated with enhanced expression of erbB-2 oncoprotein. *Cancer Res*. 1995; 55: 1428-30.
- Lin JT, Wu MS, Shun CT, et al. Microsatellite instability in gastric carcinomas with special references to histopathology and cancer stages. *Eur J Cancer*. 1995; 31: 1879-92.
- Liu KJ, Atten MJ, Donahue PE, Attar BM. Extended lymphadenectomy for gastric cancer: results in a teaching hospital. *Am Surg*. 2002; 68: 365-71.
- Liu KJ, Loewen M, Atten MJ, et al. The survival of stage III gastric cancer patients is affected by the number of lymph nodes removed. *Surgery*. 2003; 134: 639-44.
- Liu XP, Tsushimi K, Oga A et al. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma. *Pathol Int*. 2001; 51: 440-4.
- Liu XP, Tsushimi M, Kawauchi S et al. Expression of p21 and p53 proteins in gastric carcinoma: its relationships with cell proliferation activity and prognosis. *Cancer Lett*. 2001; 170: 183-89.
- Livingstone JI, Yasui W, Tahara E, Wastell C. Are Japanese and European gastric cancers the same biological entity? An immunohistochemical study. *Br J Cancer*. 1995; 72: 976-80.
- Lo SS, WU CW, Shen KH et al. Higher morbidity and mortality after combined total gastrectomy and pancreaticosplenectomy for gastric cancer. *World J Surg*. 2002; 26: 678-82.
- Longmire WP: Total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet*. 1947; 84:21-30
- Luebke T, Baldus SE, Moenig SP et al. Histological grading in gastric cancer by Ming classification: correlation with histopathological subtypes, metastasis and prognosis. *World J Surg*. 2005;29:1422-7.
- Macdonald F, Ford CHJ. *Oncogenes*. In: Macdonald F, Ford CHJ *Oncogenes and Tumor Suppressor Genes*, pg. 1-16. Bios Scientific Publishers, Oxford, 1991.
- Macdonald F, Ford CHJ. *Therapeutic applications of oncogenes and their products*. In: Macdonald F, Ford CHJ *Oncogenes and Tumor Suppressor Genes*, pg.81-91. Bios Scientific Publishers, Oxford, 1991.
- Macdonald F, Ford CHJ. *Tumor Suppressor Genes*. In: Macdonald F, Ford CHJ *Oncogenes and tumor suppressor genes*, pg.30-34. Bios Scientific Publishers, Oxford, 1991.
- Macdonald J, Smalley S, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal Junction. *N Engl J Med*. 2001; 345: 725-30.
- Machado J C, Carneiro F, Beck S et al. E-cadherin expression is correlated with isolated cell/diffuse histotype and with features of biological aggressiveness of gastric carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 1998; 6: 135-44.
- Maeda K, Kang SM, Onoda N. Expression of p53 and vascular endothelial growth factor associated with tumour angiogenesis and prognosis in gastric cancer. *Oncology*. 1998; 55: 594-99.
- Maehara Y, Kakeji Y, Baba H et al. Clinical implications of serum anti-p53 antibodies for patients with gastric carcinoma. *Cancer*. 1999; 85: 302-08.
- Maehara Y, Moriguchi S, Yoshida M et al. Splenectomy does not correlate with length of survival in patients undergoing curative total gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Cancer*. 1991; 67: 3006-09.
- Maehara Y, Tomoda M, Baba H et al. Surgical treatment and outcome for node-negative gastric cancer. *Surgery*. 1997; 121: 633-39.

- Maehara Y, Tomoda M, Hasuda S et al. Prognostic value of p53 protein expression for patients with gastric cancer-a multivariate analysis. *Br J Cancer*. 1999; 79: 1255-61.
- Maeta M, Saito H, Oka S, et al Mutated p53 in tumors, mutant p53 and p53-specific antibodies in the circulation in patients with gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2000; 19: 489-95.
- Maeta M, Yamashiro H, Saito H et al. A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. *Surgery*.1999; 125: 325-31.
- Manzon Gi, Verlato G, Tomezzoli A et al I. Study on Ki-67 Immunoreactivity as a prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Jap J Clin Oncol*. 2005; 28: 534-37.
- Manzoni G, Verlato G, Di Leo A. Peritoneal cytology does not increase the prognostic information provided by TNM in gastric cancer. *World J Surg*.2006;30:579-84.
- Marcos NT, Pinho S, Grandela C, et al. Role of the Human *ST6GalNAc-I* and *ST6GalNAc-II* in the synthesis of the cancer-associated sialil-tn Antigen. *Cancer Res*. 2004; 64:7050-57.
- Marrelli D, Pinto E, De Stefano A et al. Preoperative positivity of serum tumor markers is a strong predictor of hematogenous recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol*.2001;78:253-58.
- Marrelli D, Roviello F, De Stefano Prognostic significance of CEA,CA19.9 and CA72.4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology*.1999;57:55-62.
- Marrelli D, Roviello F, Manzoni G, et al. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. *World J Surg*. 2002; 26: 1160-65.
- Marubini E, Bozzetti F, Miceli R, et al. Lymphadenectomy in gastric cancer: prognostic role and therapeutic implications. *Eur J Surg Oncol*. 2002; 28: 406-12.
- Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K. Lymph node metastasis of gastric cancer. General patern in 1931 patients. *Ann Surg*. 1989; 210: 596-02.
- Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, et al. Surgical treatment for gastric cancer: the japonese aproach. *Semin Oncol*. 1996; 23: 360-68.
- Maruyama, K., Kinoshita, T Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J. Surg*.1987; 11:418-25
- Mateus AR, Seruca R, Machado JC et al. *EGFR* regulates RhoA-GTP dependent cell motility in E-cadherin mutant cells. *Human Mol Genet*. 2007; 16: 1639-47.
- Matsumoto M, Natsugoe S, Ishigami S. Rapid immunohistochemical detection of lymph node micrometastasis during operation for upper gastrointestinal carcinoma. *Br J Surg*. 2003; 90: 563-66.
- McCullochHp, Nita ME, Kazi H, et al. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Issue 4.
- McCullochHp, Taggart T, Sasako M et al. C-erb-B2 and p53 expression are not associated with stage progression of gastric cancer in Britain or Japan. *Eur J Surg Oncol*. 1997; 23: 304-09.
- McCullough JÁ, Evoy D, Sweeney KJ et al. D2 lymphadenectomy in the management of gastric cancer. *Ir J Med Sci*. 2003; 172: 132-35.
- McLoughin J M. Adenocarcinoma of the stomach: a review. *BUMC Proceedings*. 2004; 17:391-99.
- McNeer G, Lawrence W, Ashley MP, et al. End results in the treatment of gastric cancer. *Surgery*. 1958;43:879-96
- McNeer G, Sunderland DA, McInnes G et al. A more thorough operation for gastric cancer. Anatomic basis and description of technique. *Cancer*.1951;4:957-67.
- Memon MA,Khan S, Yunnus RM et al. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma.*Surg Endosc*. 2008; 22: 1781-89.
- Meyer C, Perraud V, Rohr S, et al.Surgical treatment of adenocarcinomas of the stomach: 1969-1994. Apropos of 261 cases. *J Chir Paris*. 1995; 132: 423-29.
- Meyer Ch, Lozac'Hp, Rohr S, et al. Gastric cancer: the french survey. *Acta Gastroenterol Belg*. 2002; 65: 161-65.
- Mia T, Shimoda T. Risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive differentiated type gastric carcinoma: clinical significance of histological heterogeneity. *J Gastroenterol*. 2001; 36: 661-68.
- Michelassi F, Takanishi DM, Pantalone D et al. Analysis of clinicopathological prognostic features in patients with gastric adenocarcinomas. *Surgery*.1994;116:804-09.
- Mihmanli M, Dilege E, Demir U. et al.The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*.2004;51:1544-47.
- Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer*.1977;39::2475-85.
- Mishima Y, Hirayama R: The role of lymph node surgery in gastric cancer. *World J Surg*. 1987; 11:406-11
- Mita T, Shimoda T. Risk factors for lymph node metastases of submucosal invasive differentiated type gastric carcinoma: clinical significance of histological heterogeneity. *J Gastroenterol*. 2001; 36: 661-68.

- Miyaji M, Ogoshi K, Nakamura K et al. Small mucosal carcinoma of the stomach with para-aortic lymph node metastasis: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11: 343-46.
- Miyaji M, Ogoshi K, Tajima T, Mitomi T. Association between serum gastrin levels, gastric acid secretion and age in early gastric cancer. *Tumour Biol.* 1997; 18:311-20.
- Miyashiro I, Takachi K, Doky Y. When is curative gastrectomy justified for gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology but negative macroscopic peritoneal implant?. *World J Surg.*2005;29:1131-34.
- Mizutani T, Onda M, Tokunaga A et al. Relationship of c-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer.* 1993; 72: 2083-88.
- Moening SP, Collet PH, Baldus SE et al. Splenectomy in proximal gastric cancer: frequency of lymph node metastasis to the splenic hilus. *J Sur Oncol.* 2001; 76: 89-92.
- Moening SP, Eidt S, Zirbes TK et al. p53 expression in gastric cancer: clinicopathological correlation and prognostic significance. *Dig Dis Sci.* 1997; 42: 2463-67.
- Moening SP, Luebke T, Baldus S et al. Feasibility of sentinel node concept in gastric carcinoma: clinicopathological analysis of gastric cancer with solitary lymph node metastases. *Anticancer Res.* 2005; 25: 1349-52.
- Molina R, Jo J, Filella X, Ballesta AM et al. Serum levels of c-erbB-2 (HER-2/neu) in patients with malignant and non malignant diseases. *Tumour Biol.* 1997; 18: 188-96.
- Mosolits S, Ullenhag G, Mellstedt H et al. Therapeutic vaccination in patients with gastrointestinal malignancies. A review of immunological and clinical results. *Ann Oncol.* 2005; 16: 847-62.
- Motojima K, Furui J, Kohara N et al. ErbB-2 expression in well-differentiated adenocarcinoma of the stomach predicts shorter survival after curative resection. *Surgery.* 1994; 115: 349-54.
- Murphy PM, Blackshaw GR, Paris HJ. Prospective evaluation of nutritional status related to body mass indices and outcomes after modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Clin Nutr.* 2004;23:477-83.
- Murray A, Mitchell DC, Wood RFM: Lasers in surgery. *Br J Surg.* 1992; 79:21-26
- Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.*2007;10:29-34.
- Nakagoe T, Fukushima K, Sawai T et al. Increased expression of Sialil Lewis X antigen in penetrating growth type A early gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2002; 21:363-69.
- Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T et al. Difference in prognostic value between Sialil Lewis (a) and Sialil Lewis (x) antigen in the preoperative serum of gastric cancer patients. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34:408-15.
- Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T et al. Predictive factors for preoperative serum levels of Sialil Lewis (x), Sialil Lewis (a) and Sialil Tn antigens in gastric cancer patients. *Anticancer Res.* 2002; 22: 451-8.
- Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, Jibiki M et al. Pre-operative serum levels of Sialil Tn antigen predict liver metastasis and poor prognosis in patients with gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2001; 27: 731-9.
- Nakajima K, Suzuki T, Shimada H et al. Detection of preoperative serum anti-p53 antibodies in gastric cancer. *Tumor Biol.* 1999; 20: 147-52.
- Nakajima M, Sawada H, Yamada Y et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erbB-2 in human gastric carcinomas. *Cancer.* 1999; 85: 1894-02.
- Nakajo A, Natsugoe S, Ishigami S et al. Detection and prediction of micrometastasis in the lymph nodes of patients with pN0 gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8: 158-62.
- Nakashima H, Honda M, Inoue H, et al. Microsatellite instability in multiple gastric cancers. *Int J Cancer.* 1995; 64: 239-42.
- Nakata B, Chung KH, Maeda K, et al. p53 protein overexpression as a predictor of the response to chemotherapy in gastric cancer. *Surg Today.* 1998;28:595-98
- Nakata B, Chung KH, Muguruma K et al. Changes in tumor marker levels as a predictor of chemotherapeutic effect in patients with gastric carcinoma. *Cancer.*1998;83:19-24.
- Namieno T, Koito K, Higashi T et al. General pattern of lymph node metastasis in early gastric carcinoma. *World J Surg.* 1996; 20: 996-00.
- Nath J, Moorthy K, Taniere P et al. Peritoneal lavage cytology in patients with oesophagogastric adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2008;95:721-26.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. V.I. 2009. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- Niimi C, Goto H, Ohmya N et al. Usefulness of p53 and Ki-67 immunohistochemical analysis for preoperative diagnosis of extremely well-differentiated gastric adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2002; 118: 683-92.
- Nimura H, Takayama S. Clinicopathological study of background gastric mucosa during long-term conservative maintenance therapy for intractable peptic ulcer. *J Gastroenterol.* 1999; 34: 18-27.

- Nitti D, Marchet A, Olivieri M et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large european monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10: 1077-85
- Nitti D, Mocellin S, Marchet A et al. Recent advances in convencional and molecular prognostic factors for gastric carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2008; 17: 467-83.
- Nogueira A M F, Carneiro F, Seruca R, et al. Microsatellite instability in hyperplastic and adenomatous polyps of the stomach. *Cancer.* 2000; 86: 1649-56
- Nogueira C, Silva AS, Santos JN et al. Limites da cirurgia no cancro gástrico. *Arq Port Cirurgia.* 2005; 14: 30- 40.
- Nogueira C, Silva AS, Santos JN, et al. Early gastric cancer: ten years of experience. *World J Surg.* 2002; 26: 330-34.
- Nunobe S, Ohyama S, Sonoo H. Benefit of mediastinal and para-aortic lymph-node dissection for advanced gastric cancer with esophageal invasion. *J Surg Oncol.* 2008; 97: 392-95.
- Ohguri T, Sato Y, Koizumi W et al. An immunohistochemical study of c-erb-B2 protein in gastric carcinomas and lymph-node metastases: is the c-erb-B2 protein really a prognostic indicator? *Int J Cancer.* 1993; 53: 75-79.
- Ohno S, Tachibana M, Fujii T et al. Role of stromal collagen in immunomodulation and prognosis of advanced gastric carcinoma. *Int J Cancer.* 2002; 97: 770-74.
- Ojima H, Fukuda T, Nakajima T, Nagamachi Y. Infrequent overexpression of p53 protein in epstein-barr virus-associated gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res.* 1997; 88: 262-66.
- Ojima H, Ootake S, Yokobori T et al. Treatment of multiple liver metastasis from gastric carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2007; 5:70.
- Okamoto K, Sawai K, Minato H. Number and anatomical extent of lymph node metastases in gastric cancer: analysis using intra-lymph node injection of activated carbon particles (CH40). *Jpn J Clin Oncol.*
- Oliveira C, Bordin MC, Grehan N, et al. Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. *Hum Mutat.* 2002;19:510-17.
- Oliveira C, Ferreira P, Nabais S, et al E-Cadherin (CDH1) and p53 rather than SMAD4 and Caspase- 10 germline mutations contribute to genetic predisposition in portuguese gastric cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 1897-03.
- Oliveira C, Moreira H, Seruca R, Oliveira Mc, Carneiro F. Role of pathology in the identification of hereditary difuse gastric cancer: report of a portuguese family. *Virchows Arch.* 2005; 446: 181-84.
- Oliveira C, Senz J, Kaurah P. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet.* 2009; 18: 1545-55.
- Oliveira C, Seruca R, Seixas M, Sobrinho-Simões M. The clinicopathological features of gastric carcinomas with microsatellite instability may be mediated by mutations of different “target” genes: a study of the *TGFbeta RII*, *IGFIIR* and *BAX* genes. *Am J Pathol.* 1998; 153: 1211-19.
- Oliveira FJ. Linfadenectomia no carcinoma gástrico inicial? *Arq Port Cirurgia.* 1999; 8: 145-48.
- Oliveira MJ, Costa AC, Costa AM, et al *Helicobacter pylori* induces gastric epithelial cell invasion in a c-met and type IV secretion system-dependent manner. *J Biol Chem.* 2006; 281: 34888-96.
- Onate-Ocana, Aiello-Crocifoglio, Mondragon-Sanchez, Ruiz-Molina. Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7: 210-17.
- Onitsuka A, Katagiri Y, Miyauchi T et al. Minilaparotomy for early gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50: 883-85
- Orita H, Maehara Y, Emi Y, et al. c-erbB-2 expression is predictive for lymphatic spread of clinical gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 1997;44: 294-98.
- Oshima CT, Lanzoni VP, Irya K, Forones NM. C-erb-B2 oncoprotein in gastric carcinoma: correlation with clinical stage and prognosis. *Int J Biol Markers.* 2001; 16: 250-54.
- Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K et al. Recent advances in surgical treatment have improved the survival of patients with gastric carcinoma. *Cancer.* 1998; 82: 1233-37.
- Ottini L, Palli D, Falchetti M et al. Microsatellite instability in gastric cancer is associated with tumor location and family history in high-risk population from Tuscany. *Cancer Res.* 1997; 57: 4523-29.
- Ougolkov A, Mai M, Takahashi Y, et al. Altered expression of beta-catenina and c-erb-B2 in early gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000; 19: 349-55.
- Ougolkov A, Yamashita K, Bilim V et al. Abnormal expression of E-cadherin, beta-catenin and c-erb-B2 in advanced gastric cancer: its association with liver metastasis. *Int J Colorectal Dis.* 2003; 18: 160-66.
- Oya M, Yao T, Nagai E, Tsuneyoshi M. Metastasizing intramucosal gastric carcinomas. Well differentiated type and proliferative activity using proliferative cell nuclear antigen and Ki-67. *Cancer.* 1995; 75: 926-35.
- Pacelli F, Papa V, Rosa F et al. Four hundred consecutive total gastrectomies for gastric cancer. *Arch Surg.* 2008; 143: 769-75.
- Pan W, Ishii H, Ebihara Y, Gobe G. Prognostic use of growth characteristics of early gastric cancer and expression patterns of apoptotic, cell proliferation and cell adhesion proteins. *J Surg Oncol.* 2003; 82: 104-10.

- Park D J, Lee H J, Lee H S. Sentinel node biopsy for cT1 and cT2a gastric cancer. *EJSO*.2006; 32: 48-54.
- Park DI, Park SH, Kim SH et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the expression of DNA mismatch repair protein. *Helicobacter*. 2005; 10: 179-84.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *C A Cancer J Clin*. 2005; 55:74-08.
- Patiño JF. The current management of gastric cancer. In: Cameron JL (ed) *Advances in Surgery*. 1994; 27: 3-8.
- Pedrazzani C, Corso G, Velho S et al. Evidence of tumor microsatellite instability in gastric cancer with familial aggregation. *Fam Cancer*. 2009 (aguarda publicação)
- Pelaez Bujan, Ruibal Morell, Aza Gonzalez. Gastric carcinoma: expression of c-erb-B2/neu oncoprotein, epidermal growth factor receptor, cathepsin D, progesterone receptor and tumor associated glycoprotein-72 in different histological types. *Ver Esp Enferm Dig*. 1999; 91: 827-37.
- Pelengaris S, Khan M. The barriers to cancer. Regulation of growth. In Pelengaris S, Khan M. *The molecular Biology of Cancer*. Oxford. Blackwell Publishing.2006.
- Pereira PR. Carcinogênese gástrica. In Eduardo Linhares, Laercio Lourenço, Takeshi Sano. *Atualização em cancer gástrico*. São Paulo. Tecmedd.2005.
- Philp AJ, Phillips WA, Rockman SP et al. Microsatellite instability in gastrointestinal tract tumors. *Int J Surg Investig*. 2000; 2: 267-74.
- Ping Liu, Xiao-Yong Zhang, Yun Shao, Dao-Fu Zhang. Microsatellite instability in gastric cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol*. 2005; 11: 4904-07.
- Pinheiro PS, Tyczynski JE, Bray F et al. Cancer incidence and mortality in Portugal. *Eur J Cancer*. 2003; 39:2507-20.
- Pinheiro PS, van der Heijden LH, Coeberg JW. Unchanged survival of gastric cancer in the southeastern netherlands since 1982: result of differential trends in incidence according to Lauren type and subsite. *Int J Cancer*. 1999; 84: 28-32.
- Pinto AE, Fonseca I, Soares J. Citometria de Fluxo do ADN em Tumores Sólidos. *Acta Médica Portuguesa*. 2002; 15:133-42.
- Pinto M, Oliveira C, Machado JC, et al. MSI-L gastric carcinomas share the hMLH1 methylation status of MSI-H carcinomas but not their clinicopathological profile. *Lab Invest*. 2000; 80: 1915-23.
- Polkowski WP, Skomra DG, Mielko J et al. E-cadherin expression as predictive marker of proximal resection line involvement for advanced carcinoma of gastric cardia. *Eur J Surg Oncol*. 2004; 30: 1084-92.
- Porschen R, Kriegel A, Langen C, et al. Assesment of proliferative activity in carcinomas of the human alimentary tract by Ki-67 immunostaining. *Int J Cancer*. 1991; 47: 686-91.
- Preto JR, Sousa JP, David L et al. A invasão venosa e a influência no prognóstico do carcinoma gástrico. *Arq Port Cirurgia*. 2001; 10: 80-88.
- Raimes AS. Surgery for cancer of the stomach. In Griffin SM, Raimes AS. *Upper Gastrointestinal Surgery*. London. W.B.Saunders Company Limited. 2001.
- Reis CA, David L, Seixas M, et al. Expression of fully and under-glycosylated forms of MUC1 mucin in gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 1998; 79: 402-10.
- Rey Ferro M, Castano R, Orozco O, et al. Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery.
- Ribeiro MM, Sarmento J, Sobrinho Simões M, Bastos J. Prognostic significance of Lauren and Ming classifications and other parameters in gastric carcinoma. *Cancer*.1981;47:780-84.
- Ribeiro PS, Tyczynski JE, Bray F, et al. Cancro em Portugal. In: IARC Technical Publication. 2000 ; 38: 33-36. Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- Ribeiro U Jr, Gama-Rodrigues, Sfatle Ribeiro, et al. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells obtained by laparoscopic peritoneal lavage in patients with gastric cancer.
- Ribeiro UJ, Safatle AV, Zilberstein B. Does the intraoperative peritoneal lavage cytology add prognostic information in patients with potentially curative gastric resection? *J Gastrointest Surg*.2006;10:170-76.
- Richards FM, Mckee AS, Rajpar MH et al. Gerline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet*. 1999; 8:607-10.
- Robertson CS, Chung SC, Woods SD et al. A prospective randomized trial comparing R1subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg*. 1994; 220: 176-82.
- Roder JD, Stein HJ, Bottcher K, Siewert JR. Surgical treatment of gastric cancer. *J Infus Chemother*. 1995; 5: 97-103.
- Rodrigues MAG, Rocha PRS. Gastrectomia total de princípio: análise crítica. In Linhares E, Lourenço L, Sano Takeshi. *Atualização em Câncer Gástrico*. São Paulo.Tecmedd editora. 2005.
- Roh JK, Paik S, Chung HC et al. Overexpression of erbB-2 protein in gastric adenocarcinoma-a potential role in therapeutic response to adjuvant 5-FU-doxorubicin regimen. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1992; 19: 1207-19.
- Romano F, Caprotti R, Bravo AF et al. Radical surgery does not recover immunodeficiency associated with gastric cancer. *J Exp Clin Res*. 2003; 22: 179-83.

- Romiti A, Moretti A, Vecchione A et al. Analysis of p53 expression in precancerous and malignant gastric mucosa. *Oncol Rep.* 1998; 5: 109-13.
- Rosenberg R, Nekarda H, Siewert JR et al. Free peritoneal tumour cells are an independent prognostic factor in curative resected stage IB gastric carcinoma. *Br J Surg.* 2006;93:325-31.
- Roukos DH, Lorenz M, Enke A. Evidence of survival benefit of extended (D2) lymphadenectomy in western patients with gastric cancer based on a new concept: a prospective long-term follow-up study. *Surgery.* 1998; 123: 573-78.
- Roviello F, Marrelli D, Morgagni P, et al. Survival benefit of extended D2 lymphadenectomy in gastric cancer with involvement of second level lymph nodes: a longitudinal multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9: 894-00.
- Roy P, Piard F, Dusserre-Guion L et al. Prognostic comparison of the pathological classification of gastric cancer: a population-based study. *Histopathology.* 1998;33:304-10.
- Safi F, Kuhns V, Beger HG. Comparison of CA72-4, CA19.9 and CEA in the diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Int J Biol Markers.* 1995;10:100-06.
- Saito A, Kanai Y, Maesawa C et al. Disruption of E-cadherin-mediated cell adhesion systems in gastric cancers in young patients. *Jpn J. Cancer Res.* 1999; 90: 993-99.
- Saito A, Korenaga D, Sakaguchi Y, Ohno S et al. Surgical treatment for gastric carcinomas with concomitant hepatic metastasis. *Hepatogastroenterology.* 1996; 43: 560-64.
- Saito H, Tsujitani S, Ikeguchi M. Clinical significance of skip metastasis in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2007;10:87-91.
- Sakaguchi T, Yamada Y, Nakajima Y et al. Indications of splenectomy for gastric cancer involving the proximal part of the stomach. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48: 603-05.
- Sakurai S, Sano T, Maeshima A.. Gastric adenoma-carcinoma sequence with special reference to p53 and Ki-ras gene alterations. *Virchows Arch.* 1995; 427: 119-24.
- Sakurai S, Sano T, Nakajima T. Clinicopathological and molecular biological studies of gastric adenomas with special reference to p53 abnormality. *Pathol Int.* 1995; 45: 51-57.
- Sano T, Sasako M, Yamamoto S et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2767-73.
- Santoro E, Carboni M, Catarci M, Carlini M et al. DNA ploidy, proliferative index, and EGF-R status in 130 cases of resected gastric cancer -a multivariate analysis. *Hepatogastroenterology.* 1997; 44: 826-37.
- Sanz-O J, Steinberg SM, Moro E et al. Comparative study of tumor angiogenesis and immunohistochemistry for p53, c-erb-B2, c-myc and EGFR as prognostic factors in gastric cancer. *Histol Histopathol.* 2000; 15: 455-62.
- Sasaki A, Kitadai Y, Ito M et al. Helicobacter pylori infection influences tumor growth of human gastric carcinomas. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38: 153-58.
- Sasako M. The Gastric Cancer Treatment Guideline. In M. Kaminishi, K. Takubo, K. Mafune (eds). *The Diversity of Gastric Carcinoma* pg 235-241. Tokyo. Springer-Verlag. 2005.
- Sasako M, McCulloch Hp, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Br J Surg.* 1995; 82: 346-51.
- Sasako M, Takeshi S, Yamamoto S, et al. D2 Lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359: 453-62.
- Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch Gastric Cancer Trial. *Br J Surg.* 1997; 84: 1567-71.
- Sasako M. Role of surgery in multidisciplinary treatment for solid cancers. *Int J Clin Oncol.* 2004; 9: 346-51.
- Sato T, Abe K, Kurose A, et al. Amplification of the c-erbB-2 gene detected by FISH in gastric cancers. *Pathol Int.* 1997; 47: 179-82.
- Schmid A, Thybusch A, Kremer B, Henne-Bruns D. Differential effects of radical D2-lymphadenectomy and splenectomy in surgically treated gastric cancer patients. *Hepatogastroenterology.* 2000; 47: 579-85.
- Scotiniotis IA, Rokkas T, Furth EE et al. Altered gastric epithelial cell kinetics in *helicobacter pylori*-associated intestinal metaplasia: implications for gastric carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2000; 85: 192-00.
- Semba S, Yokozaki H, Yamamoto S, et al. Microsatellite instability in precancerous lesions and adenocarcinomas of the stomach. *Cancer.* 1996; 77:1620-27.
- Sendler A, Gilbertz KP, Siewert JR et al. Proliferation kinetics and prognosis in gastric cancer after resection. *Eur J Cancer.* 2001; 37: 1635-41.
- Seo HM, Chang YS, Joo SH et al. Clinico pathologic characteristics and outcomes of gastric cancers with the MSI-H phenotype. *J Surg Oncol.* 2009; 99: 143-47.
- Sepulveda AR, Santos AC, Yamaoka Y et al. Marked differences in the frequency of microsatellite instability in gastric cancer from different countries. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 3034-38.
- Seruca R, David L, Castedo S, et al. p53 alterations in gastric carcinoma: a study of 56 primary tumors and 204 metastases. *Cancer Genet Cytogenet.* 1994; 75: 45-50.



- Seruca R, Santos N, David L, et al. Sporadic gastric carcinomas with microsatellite instability display a particular clinicopathologic profile. *Int J Cancer*. 1995; 64: 32-36.
- Setälä L, Kosma VM, Lipponen P. Clinical relevance of p53 index and expression of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998; 124: 497-02.
- Shen KH, Wu CW, Lo SS et al. Factors correlated with number of metastatic lymph nodes in gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:104-08.
- Shimada Y, Yamasaki S, Hashimoto Y et al. Clinical significance of dysadherin expression in gastric cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 2818-23.
- Shimizu N, Tatematsu M, Kaminishi M. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. In Kaminishi M, Takubo K, Mafune K. *The Diversity of Gastric Carcinoma*. Tokio. Springer. 2005.
- Shimoyama S, Mafune K, Kaminishi M et al. Accuracy of linear-array EUS for preoperative staging of gastric cardia cancer. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60: 50-55.
- Shimoyama S, Mafune K, Kaminishi M. Safety of a paraaortic node dissection for selected advanced gastric cancer patients. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52: 1631-35.
- Shimura K, Kohno T, Takahashi M et al. Familial gastric cancer: clinicopathological characteristics, RER phenotype and germline p53 and cadherin mutations. *Carcinogenesis*. 1999; 20: 1127-31.
- Shimura K, Sugimura H, Naito Y, et al. Frequent co-occurrence of mutator phenotype in synchronous, independent multiple cancers of the stomach. *Carcinogenesis*. 1995; 16: 2989-93.
- Shino Y, Watanabe A, Yamada Y et al. Clinicopathologic evaluation of immunohistochemical E-cadherin expression in human gastric carcinomas. *Cancer*. 1995; 76: 2193- 01.
- Shiota G, Ishida M, Kawasaki H et al. Clinical significance of serum p53 antibody in patients with gastric cancer. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1998; 99: 41-51.
- Shiotani A, Iishi H, Ishiguro S et al. Epithelial cell turnover in relation to ongoing damage of the gastric mucosa in patients with early gastric cancer: increase of cell proliferation in paramalignant lesions. *J Gastroenterol*. 2005; 40: 337-44.
- Shiu, M., Moore, E., Sanders, M., et al Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. A retrospective multivariate analysis. *Arch. Surg*. 1987; 122: 1347-51
- Shun CT, Wu MS, Lin JT, Chen SY et al. Relationship of p53 and c-erb-B2 expression to histopathological features, *Helicobacter pylori* infection and prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 1997; 44: 604-09.
- Siewert J R, Bottecher K, Stein H. Relevant prognostic factors in gastric cancer. *Ann Surg*. 1998; 228: 449-61.
- Siewert JR, Bottecher K, Stein HJ, et al. Problem of proximal third gastric carcinoma. *World J Surg*. 1995; 19: 523-31.
- Siewert JR, Bottecher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German gastric cancer study. *Ann Surg*. 1998; 228: 449-61.
- Siewert JR, Bottecher K, Meyer HJ et al. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German gastric carcinoma study. *Br J Surg*. 1993; 80: 1015-18
- Siewert JR, Kestlmeier R, Roder JD et al. Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. *Br J Surg*. 1996; 83: 1144-47.
- Siewert JR, Sandler A. Potential and futility of sentinel node detection for gastric cancer. recent results *Cancer Res*. 2000; 157: 259-69
- Siewert JR, Sandler A. The current management of gastric cancer. *Advances in Surgery*. 1999; 33: 69-93.
- Siewert JR, Stein-Hj et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1200 consecutive patients. *Ann-Surg*. 2000; 232: 353-61.
- Silva F, Carvalho F, Peixoto A, et al. MUC 1 polymorphism in gastric carcinogenesis pathway. *Eur J Hum Genet*. 2001; 9: 548-52.
- Simões J, Barros PP, Pereira J. *A Sustentabilidade Financeira do Serviço Nacional de Saúde*. 2008. Ed. Ministério da Saúde.
- Simons JP, Annemie MS, Klaas Westerterp et al. The use of bioelectrical impedance analysis to predict total body water in patients with cancer cachexia. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:741-45.
- Smith JW, Brennan MF: Surgical treatment of gastric cancer. Proximal, mid, and distal stomach. *Surg Clin North Am*. 1992; 72:381-99
- Smith JW, Shiu MH, Kelsey L, et al: Morbidity of radical lymphadenectomy in the curative resection of gastric carcinoma. *Arch Surg*. 1991; 126:1469-73
- Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7114-24.
- Soga, J., Kobayashi, K., Saito, J. et al. The role of lymphadenectomy in curative surgery for gastric cancer. *World J. Surg*. 1979; 3:701-08.

- Song KY, Kim JJ, Kim SN, Park CH. Staging laparoscopy for advanced gastric cancer: is it also useful for the group with an aggressive surgical strategy?. *World J Surg.* 2007;31:1228-23.
- Song SY, Kim S, Kim DS et al. Abnormal expression of E-cadherin in early gastric carcinoma: its relationship with macroscopic growth patterns and catenin alpha and beta. *J Clin Gastroenterol.* 2004; 38: 252-59.
- Songu-I, Keiser-HJ, Keiser-Hj, van de Velde et al. Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the dutch randomised FAMTX trial. the dutch gastric cancer group. *Eur J Cancer.* 1999; 35: 558-62.
- Songun I, van de Velde CJ, Arends JW et al. Classification of gastric carcinoma using the goseki system provides prognostic information additional to TNM staging. *Cancer.* 1999;88:2114-18.
- Soran A, Aslar AK, Col C. Are preoperative serum gastrin levels related to resectability and survival in gastric cancer? *Int J Clin Pract.* 2000;54:652-53.
- Soreide JÁ, van Heerden J, Burgart LJ et al. Surgical aspects of patients with adenocarcinomas of the stomach operated on for cure. *Arch Surg.* 1996; 131: 481-86.
- Sotiropoulos GC, Kaiser GM, Lang H. Staging laparoscopy in gastric cancer. *Eur J Med Res.* 2005;10:88-91.
- Sousa J P, David L, Almeida R, et al. c-erb-B2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *Int J Surg Pathol.* 2002; 10: 247-56.
- Sousa J P, David L, Reis CA, et al. Mucins MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 expression in the evaluation of differentiation and clinico-biological behaviour of gastric carcinoma. *Virchows Arch.* 2002;440:304-10.
- Sousa J P, David L, Seixas M, Pimenta A. clinicopathologic profile and prognostic of gastric carcinomas from the cardia, fundus/body and antrum. *Dig Surg.* 2001; 18:102-10.
- Sousa J P, Silva F, David L, et al. Clinicopathological significance and survival influence of p53 protein expression in gastric carcinomas. *Histopathology.* 2004; 44: 323 – 31.
- Sousa JP, Maciel R, Queirós H, et al. 232 Carcinomas gástricos ressecados em 12 anos: a estabilização dos resultados ou a impotência da cirurgia? *Arq port Cirurgia.* 2000; 9:153-59.
- Sousa JP, Pimenta A. Alguns aspectos epidemiológicos e clínicos do carcinoma do estômago. *Arq Port Cirurgia.* 1997; 6: 223-30.
- Sousa JP, Preto JR, David L, Pimenta A. Carcinoma do estômago operado: uma entidade diferente ou um carcinoma gástrico proximal? *Arq Port Cirurgia.* 2001; 10: 30-37.
- Starzinska T, Markiewski M, Domagala W et al. The clinical significance of p53 accumulation in gastric carcinoma. *Cancer.* 1996; 77: 2005-12.
- Stephens MR, Hopper NA, Lewis WG et al. Prognostic significance of gastrin expression in patients undergoing R0 gastrectomy for adenocarcinoma. *Gastric Cancer.* 2007;10:159-66.
- Stone J, Bevan S, Cunningham D et al. Low frequency of germline E-cadherin mutations in familial and nonfamilial gastric cancer. *Br J Cancer.* 1999; 79:1935-37.
- Sugai T, Habano W, Nakamura S et al. Analysis of genetic alterations associated with DNA diploidy, aneuploidy and multiploidy in gastric cancers. *Oncology.* 2005; 68: 548-57.
- Sugai T, Nakamura S, Uesugi N et al. Role of DNA aneuploidy, overexpression of p53 gene product and cellular proliferation in the progression of gastric cancer. *Cytometry.* 1999; 38: 111-17.
- Sumikura S, Ishigami S, Natsugoe S. Disseminated cancer cells in the blood and expression of sialylated antigen in gastric cancer. *Cancer Lett.* 2003;200:77-83.
- Suriano G, Oliveira C, Ferreira P, et al. Identification of CDH1 missense mutations associated with functional inactivation of the E-cadherin protein in young gastric cancer probands. *Hum Mol Genet.* 2003;12:575-82.
- Suriano G, Oliveira M J, Huntsman D, et al. E-cadherin germline missense mutations and cell phenotype: evidence for the independence of cell invasion on the motile capabilities of the cells. *Human Molecular Genetics.* 2003; 12: 3007-16.
- Szabó I, Rumi G, Bódis B. Gastrin and pentagastrin enhance the tumour proliferation of human stable cultured gastric adenocarcinoma cells. *J Physiol Paris.* 2000; 94: 71-74.
- T yoshimura, T Shimoyama, M Tanaka et al. Gastric mucosal inflammation and epithelial cell turnover are associated with gastric cancer in patients with *helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 2000; 53: 532-36.
- TACHibana M, Takemoto Y, Nakashima Y et al. Serum carcinoembryonic antigen as a prognostic factor in resectable gastric cancer. *J Am Coll Surg.* 1998;187:64-68.
- Tajima Y, Yamazaki K, Masuda Y et al. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence in gastric cancer. 2009; 249:58-62
- Takahashi H, Endo T, Yamamoto H, et al. Mucin phenotype and microsatellite instability in early multiple gastric cancers. *Int J Cancer.* 2002; 100: 419-24.
- Takahashi M, Fujimoto S, Kobayashi K et al. Indications for splenectomy combined with total gastrectomy for gastric cancer: analysis of data on 249 gastric cancer patients. *Hepatogastroenterology.* 1995; 42: 230-33.

- Takahashi Y, Kitadai Y, Ellis L, et al. Multiparametric in situ mRNA hybridization analysis of gastric biopsies predicts lymph node metastasis in patients with gastric carcinoma. *Jpn J Cancer Res.* 2002; 93: 1258-65.
- Takano Y, Teranishi Y, Terashima S et al. Lymph node metastasis-related carbohydrate epitopes of gastric cancer with submucosal invasion. *Surg Today.* 2000;30:1073-82.
- Takehana T, Kunitomo K, Ooi A et al. Status of c-erb-B2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immuno-sorbent assay. *Int J Cancer.* 2002; 98: 833-37.
- Takeo S, Noguchi T, Shigeo Y et al. Analysis of the survival period in resectable stage IV gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8: 215-21.
- Takeo S, Noguchi T, Kikuchi R et al. Analysis of early gastric cancer with submucosal invasion: surgical management and possibility to schedule less invasive surgery. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8: 605-10.
- Takeo S, Noguchi T, Sato T, et al. Analysis of the survival period in resectable stage IV gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8:215-21.
- Takeuchi K, Tsuzuki Y, Ando T et al. Total gastrectomy with distal pancreatectomy and splenectomy for advanced gastric cancer. *J Surg Res.* 2001; 101: 196-01.
- Tanaka K, Tonouchi H, Kobayashi M et al. Laparoscopically assisted gastrectomy with sentinel node biopsy for early gastric cancer: preliminary results. *Am Surg.* 2004; 70: 976-81.
- Tanaka M, Kitajima Y, Sato S, Miyazaki K. Combined evaluation of mucin antigen and E-cadherin expression may help select patients with gastric cancer suitable for minimally invasive therapy. *Br J Surg.* 2003; 90: 95-01.
- Tang H, Hokita S, Baba M et al. Comparison of p53 expression in proximal and distal gastric cancer: histopathological correlation and prognostic significance. *Ann Surg Oncol.* 1997; 4: 470-74.
- Tang Z, Zhao M, Ji J et al. Overexpression of gastrin and c-met protein involved in human gastric carcinomas and intestinal metaplasia. *Oncol Rep.* 2004;11:333-39.
- Taniguchi H, Takahashi T, Sawai K, et al. Comparison in survival between hepatic metastases of gastric and colorectal cancers. *Hepatogastroenterology.* 1997; 44: 897-00.
- Tanner M, Hollmen M, Juntilla TT et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase Ialpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol.* 2005; 16: 273-78.
- Tateishi M, Toda T, Minamisono Y et al. Clinicopathological significance of c-erb-B2 protein expression in human gastric carcinoma. *J Surg Oncol.* 1992; 49: 209-12.
- Tatsumi M, Watanabe A, Sawada H et al. Immunohistochemical expression of the Sialil Lewis x antigen on gastric cancer cells correlates with the presence of liver metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 1998;16:743-50.
- Terashima S, Takano Y, Ohori T et al. Sialil-Tn antigen as a useful predictor of poor prognosis in patients with advanced stomach cancer. *Surg Today.* 1998;28:682-86.
- Testino G, Gada D, De Iaco F, et al. p53 and Ki-67 expression in epithelial gastric dysplasia and in gastric cancer. *Panminerva Med.* 2002; 44: 369-71.
- The Royal College of Pathologists. In "Dataset for the histopathological reporting of gastric carcinoma"-2<sup>o</sup> editions - 2007
- Theuer CP, Campbell BS, Peel DJ et al. Microsatellite instability in Japanese vs European American patients with gastric cancer. *Arch Surg.* 2002; 137: 960-65.
- Thuler LC. Situação atual do câncer de estômago no Brasil. In: Eduardo Linhares, Laercio Lourenço, Takeshi Sano. Atualização em câncer gástrico, pg. 23-25. Tecmedd, São Paulo, 2005.
- Thybusch B, Schmidt C, Kremer B et al. Quality of life following radical surgical treatment of gastric carcinoma. *World J Surg.* 1999; 23: 503-08.
- Torrado J, Plummer M, Vivas J et al. Lewis antigen alterations in a population at high risk of stomach cancer. *Cac Epid Bioma Prev.* 2000; 9:671-74.
- Tsigris C, Karayiannakis AJ, Syrigos KN et al. Clinical significance of soluble c-erb-B2 levels in the serum and urine of patients with gastric cancer. *Anticancer Res.* 2002; 22: 3061-65.
- Tsuburaya A, Noguchi Y, Yoshikawa T et al. Long-term effect of radical gastrectomy on nutrition and immunity. *Surg Today.* 1993; 23: 320-04.
- Tsugawa K, Fushida S, Yonemura Y. Amplification of the c-erb-B2 gene in gastric carcinoma: correlation with survival. *Oncology.* 1993; 50: 418-25.
- Tsugawa K, Yonemura Y, Hirono Y, et al. Amplification of the c-met, c-erb-B2 and epidermal growth factor receptor gene in human gastric cancers: correlation to clinical factors. *Oncology.* 1998; 55: 475-81.
- Tsujimoto H, Sugihara H, Hagiwara A, Hattori T. Amplification of growth factor receptor genes and DNA ploidy pattern in the progression of gastric cancer. *Virchows Arch.* 1997; 431:383-89.
- Tsujitani S, Katano K, Maeta M et al. Limited operation for gastric cancer in the elderly. *Br J Surg.* 1996; 83: 836-39.
- Unger Z, Molnar B, Pronai L et al. Mutant p53 overexpression and apoptotic activity of *helicobacter pylori* positive and negative gastritis in correlation with the presence of intestinal metaplasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15: 389-93.

- Uozaki H, Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma -viral carcinogenesis through epigenic mechanisms. *Int J Clin Exp Pathol.* 2008; 1: 198-16.
- Ura H, Denno R, Hirata K et al. Close correlation between increased Sialil-Lewis x expression and metastasis in human gastric carcinoma. *World J Surg.* 1997;21:773-76.
- Utsunomiya T, Yonezawa S, Sakamoto H, et al. Expression of MUC1 and MUC2 mucins in gastric carcinomas: its relationship with the prognosis of the patients. *Cli Cancer Res.* 1998; 4: 2605-14.
- Van Kouwen M, Drenth J, Bonenkamp J et al. (18F) Fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography detects gastric carcinoma in an early stage in an asymptomatic E-cadherin mutation carrier. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6456-59.
- Van Rees BP, Caspers E, zur Hausen A et al. Different pattern of allelic loss in epstein-barr virus-positive gastric cancer with emphasis on the p53 suppressor pathway. *Am J Pathol.* 2002; 161: 1207-13.
- Velikova G, Banks R E, Gearing A et al. Circulating soluble adhesion molecules E-cadherin, E-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with gastric cancer. *Br J Cancer.* 1997; 76: 1398-04.
- Victorzon M, Lundin J, Haglund C et al. A risk score for predicting outcome in patients with gastric cancer, based on stage, Sialil-Tn immunoreactivity and ploidy-a multivariate analysis. *Int J Cancer.* 1996;67:190-93.
- Victorzon M, Nordling S, Haglund C, et al. Expression of p53 protein as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer.* 1996; 32: 215-20.
- Victorzon M, Nordling S, Nilsson O, et al. Sialil Tn antigen is an independent predictor of outcome in patients with gastric cancer. *Int J Cancer.* 1996;65:295-00.
- Victorzon M, Roberts PJ, Haglund C et al. Ki-67 immunoreactivity, ploidy and s-phase fraction as prognostic factors in patients with gastric carcinoma. *Oncology.* 1996; 53: 182-91.
- Viste A, Svanes K, Janssen CW et al. Prognostic importance of radical lymphadenectomy in curative resections for gastric cancer. *Eur J Surg.* 1994; 160: 497-02.
- Vizoso FJ, Corte MD, Alvarez A et al. Membranous levels of c-erb-B2 oncoprotein in gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and their prognostic significance. *Int J Biol Markers.* 2004; 19: 268-74.
- Volpe CM, Driscoll DL, Douglas HO Jr. Outcome of patients with proximal gastric cancer depends on extent of resection and number of resected lymph nodes. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7: 139-44.
- W polkowski, Sandick JW, Offerhaus GJA et al. Prognostic value of Lauren classification and c-erb-B2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol.* 1999;6: 290-97.
- Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP et al. Gastric carcinoma: does lymph node dissection alter survival? *J Am Coll Surg.* 1996; 183: 616-24.
- Wang CS, Hsieh CC, Chao TC et al. Resectable gastric cancer: operative mortality and survival analysis. *Chang Gung Med J.* 2002; 25: 216-27.
- Wang JY, Hsieh JS, Chen CC et al. Alterations of APC, c-met and p53 genes in tumor tissue and serum of patients with gastric cancers. *J Surg Res.* 2004; 120: 242-48.
- Wang RQ, D-C Fang. Alterations of MUC1 and MUC3 expression in gastric carcinoma: relevance to patient clinicopathological features. *J Clin Pathol.* 2003; 56: 378-84.
- Wang YL, Sheu BS, Yang HB et al. Overexpression of *ERBB2* proteins in tumor and non-tumor parts of gastric adenocarcinoma-emphasis on its relation to helicobacter pylori infection and clinicohistological characteristics. *Hepatogastroenterology.* 2002; 49: 1172-76.
- Wataru Y, Naohide O, Yasuhiko K, Hirofumi Nakayama. Recent advances in molecular pathobiology of gastric carcinoma. In M. Kaminishi, K. Takubo, K. Mafune (eds). *The Diversity of Gastric Carcinoma.* Tokyo. Springer-Verlag. 2005.
- Weitz J, Jaques DP, Brennan M, Karpeh M. Association of splenectomy with postoperative complications in patients with proximal gastric and gastroesophageal junction cancer. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11: 682-89.
- Wils J. Treatment of gastric cancer. *Curr Opin Oncol.* 1998; 10: 357-61.
- Wirtz HC, Muller W, Noguchi T et al. Prognostic value and clinicopathological profile of microsatellite instability in gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 1998; 4: 1749-54.
- Wittekind C, Klimpfing M, Hermanek P, Tannapfel A. Multiple simultaneous gastric carcinomas. *Br J Cancer.* 1997; 76: 1604-09.
- Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Adequate lymphadenectomy results in accurate nodal staging without an increase in morbidity in patients with gastric adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2008;196:413-17.
- Wroblewski LE, Pritchard DM, Carter S, Varro. Gastrin-stimulated gastric epithelial cell invasion: the role and mechanism of increased matrix metalloproteinase 9 expression. *Biochem J.* 2002; 365:873-79.
- Wu CC, Chen CY, Wu TC, et al. Cholelithiasis and cholecystitis after gastrectomy for gastric carcinoma: a comparison of lymphadenectomy of varying extent. *Hepatogastroenterology.* 1995; 42: 867-72.

- Wu CC, Chen JT, Chang MC et al. Optimal surgical strategy for potentially curable serosa-involved gastric carcinoma with intraperitoneal free cancer cells. *J Am Coll Surg.* 1997; 184: 611-17.
- Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al. Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer. *Br J Surg.* 2004; 91: 283-87.
- Wu CW, Lin YY, Chen GD et al. Serum anti-p53 antibodies in gastric adenocarcinoma patients are associated with poor prognosis, lymph node metastasis and poorly differentiated nuclear grade. *Br J Cancer.* 1999; 80:483-88.
- Wu CW, Lo SS, Shen KH et al. Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg.* 2003; 27: 153-58.
- Wu MS, Lee CW, Shun CT et al. Clinicopathological significance of altered loci of replication error and microsatellite instability-associated mutations in gastric cancer. *Cancer Res.* 1998; 58: 1494-97.
- Wu MS, Shun CT, Sheu JC et al. Overexpression of mutant p53 and c-erb-B2 proteins and mutations of the p15 and p16 genes in human gastric carcinoma: with respect to histological subtypes and stages. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 13: 305-10.
- Wu MS, Shun CT, Wang HP, et al. Genetic alterations in gastric cancer: relation to histological subtypes, tumor stage and *helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 1997; 112: 1457-65.
- Wu Yun-fei, Xu Hui-mian, Chen Jun-qing. Relations of proliferative activities of gastric carcinoma cells to lymphatic involvement, venous invasion and prognosis. *Chin Med J.* 2004; 117: 1530-35.
- Wu Z Y, Zhan W H, Li JH et al. Expression of E-cadherin in gastric carcinoma and its correlation with lymph node micrometastasis. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 3139-43.
- Wurl P, Weigmann F, Meye A et al. Detection of p53 autoantibodies in sera of gastric cancer patients and their prognostic relevance. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32: 1147-51
- Xiangming C, Hokita S, Nuruki K et al. The expression of cadherin-catenin complex in association with the clinicopathologic features of early gastric cancer. *Surg Today.* 1998; 28: 587-94.
- Xian-Long Ling, Dian-Chun Fang, Rong-Quan Wang et al. Mitochondrial microsatellite instability in gastric cancer and its precancerous lesions. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10: 800-03.
- Yamamoto M, Baba H, Maehara Y et al. Postoperative morbidity/mortality and survival rates after total gastrectomy with splenectomy/pancreaticosplenectomy for patients with advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51: 298-02.
- Yamamoto M, Taguchi K, Baba H et al. Peritoneal dissemination of early gastric cancer: report of a case. *Surg Today.* 2006;36:835-38.
- Yamamoto M, Baba H, Kakeji Y et al. Prognostic significance of tumor markers in peritoneal lavage in advanced gastric cancer. *Oncology.* 2004;67:19-26.
- Yamashita K, Arimura Y, Endo T, et al. Microsatellite instability in patients with multiple primary cancers of the gastrointestinal tract. *Gut.* 2000; 46: 790-94.
- Yang QM, Bando E, Kawamura T et al. The diagnostic value of PET/CT for peritoneal dissemination of abdominal malignancies. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2006;33:1817-21.
- Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N et al. Prognostic effect of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9: 771-74
- Yih-Horn Shiao, Domenico Palli, Neil Carporaso, et al. Genetic and immunohistochemical analyses of p53 independently predict regional metastasis of gastric cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9: 631-33.
- Yokota T, Saito T, Yamauchi H et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer: how can surgeons perform limited surgery?. *Int Surg.* 1998; 83: 287-90
- Yokota T, Yamada Y, Yamauchi H et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? *Anticancer Res.* 2002; 22: 3673-77.
- Yokota T, Yamada Y, Yamauchi H et al. Probability of lymph node metastasis in small gastric cancer tumor: is it an indication for limited surgery? *Int Surg.* 2001; 86: 206-09.
- Yokota T, Yamada Y, Yamauchi H et al. Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer. *Int Surg* 2000; 85: 286-90
- Yokota T, Yamada Y, Saito T, et al. Significant prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer. *Int Surg.* 1999; 84: 331-36.
- Yokozaki H, Semba S, Fujimoto JY, et al. Microsatellite instabilities in gastric cancer patients with multiple primary cancers. *Int J Oncol.* 1999; 14: 151-55.
- Yonemura Y, Endo Y, Hayashi I et al. Proliferative activity of micrometastasis in the lymph nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg.* 2007; 94:731-36.
- Yonemura Y, Ninomiya I, Ohoyama S et al. Expression of c-erb-B2 oncoprotein in gastric carcinoma. Immunoreactivity for c-erbB-2 protein is an independent indicator of poor short-term prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer.* 1991; 67: 2914-18.
- Yonemura Y, Ohoyama S, Kimura H et al. Assessment of tumor cell kinetics by monoclonal antibody Ki-67. *Eur Surg Res.* 1990; 22: 365-70.

- Yonemura Y, Sugiyama K, Fujimura T et al. A new surgical technique (left upper abdominal evisceration) for advanced carcinoma of the gastric stump. *Hepatogastroenterology*. 1994; 41: 384-87.
- Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol*. 2008; 13: 132-37.
- Yoon KA, Ku JL, Yang HK et al. Germline mutations of E-cadherin gene in korean familial gastric cancer patients. *J Hum Genet*. 1999; 44:177-80.
- Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O et al. Is bursectomy necessary for patients with gastric cancer invading the serosa? *Hepatogastroenterology*. 2004; 51: 1524-26.
- Yoshino K, Yamada Y, Asanuma F, Aizawa K. Splenectomy in cancer gastrectomy: recommendation of spleen-preserving for early stages. *Int Surg*. 1997; 82: 150-54.
- Yu CC, Levison DA, Dunn J. et al. Pathological prognostic factors in the second british stomach cancer group trial of adjuvant therapy in resectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 1995; 71: 1106-10.
- Yu W, Whang I, Averbach A, et al. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg*. 1998; 228: 347-54.
- Zhang HK, Zhang QM, Zhao TH, et al. Expression of mucins and E-cadherin in gastric carcinoma and their clinical significance. *World J Gastroenterol*. 2004; 10: 3044-47
- Zhang J, Su XQ, Wu XJ et al. Effect of body mass index on adenocarcinoma of gastric cardia. *World J Gastroenterol*. 2003; 9: 2658-61.
- Zhang X, Tanigawa N, Nomura E, Lee SW. Curability of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: an analysis of 10 year experience. *Gastric Cancer*. 2008; 11: 175-80.
- Zhang XF, Huang CM, Zheng CH et al. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2,613 patients. *World J Gastroenterol*. 2004; 10: 3405-08.
- Zhang X, Gao Y, Sheng G, Xie Z. The present surgical treatment of gastric cancer in China. *Comunicação pessoal. The First Zhengzhou International Oncology Conference. Zhengzhou-China. 24-27 April, 2005.*
- Zhang ZF, Karpel MS, Lawers GY et al. Risk factors and p53 nuclear overexpression in early stage intestinal-type adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Detect Prev*. 1995; 19: 156-64.
- Zheng HC, Xiao HL, Hara T et al. Mixed-type gastric carcinomas exhibit more aggressive features and indicate the histogenesis of carcinomas. *Virchows Arch*. 2008; 452: 525-34.
- Zhou Y-N, Xu C-P, Fang D-C et al. Expression of E-cadherin and B-catenin in gastric carcinoma and its correlation with the clinicopathological features and patient survival. *World J Gastroenterol*. 2002; 8: 987-93.
- Zolota V, Batistatou A, Tsamandas AC, et al. Immunohistochemical expression of TGF-beta1, p21WAF1, p53, Ki-67 and angiogenesis in gastric carcinomas: a clinicopathologic study. *Int J Gastrointest Cancer*. 2002; 32: 83-89.
- Zun-W, Nicola L, Andrew H, et al. Prognostic value of *TP53* codon 72 polymorphism in advanced gastric adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 131-35.





FCML



H. S. JOSÉ



IPATIMUP

