



Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde
Mestrado Integrado em Medicina

ADENOCARCINOMA

GÁSTRICO

ESPORÁDICO

MARIA LEONOR TRONI BAPTISTA

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da
Universidade da Beira Interior para obtenção do título de Mestre
em Medicina

Área de concentração: Gastroenterologia

Orientador: Dr. António Banhudo

Data: 25 de Junho de 2008

AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. António Banhudo**, agradeço a oportunidade que me deu, o exemplo de sucesso académico e profissional, a confiança depositada, a orientação e o apoio científico.

Ao **Dr. António Gouveia**, agradeço a disponibilidade, o apoio, as ideias e o auxílio na revisão deste trabalho.

A minha família, agradeço a paciência, o carinho e a ajuda em todos os sentidos.

INDICE

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Resumo

Introdução 1

Material e Métodos 7

Epidemiologia 9

Etiologia 19

Classificação 38

Patologia e Biologia Molecular 53

Manifestações 76

Investigação 79

Estadiamento 102

Tratamento 115

Prognóstico 133

Seguimento 139

Prevenção 150

Conclusões 161

Referências 165

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Polipose Adenomatosa
ASCO	American Society of Clinical Oncology
Ca 19.9	Antígeno Carbohidrato 19.9
CA 72.4	Antígeno Carbohidrato 72.4
CagA	Cytotoxicity associated immunodominant antigen
CD-34	CD-34 molecule
CD44	Cluster of Differentiation 44
CDH1	cadherin 1, type 1, E-cadherin (epithelial)
CDX-1	Caudal Type Homeobox 1
CDX-2	Caudal Type Homeobox 2
CEA	Antigénio Carcinoembrionário
c-Met	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
COX-2	Ciclo-Oxigenase-2
DAP-K	Death-associated protein kinase
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EGF	Factor de Crescimento Epidermal
EGFR	Receptor do factor de crescimento epidermal
ERBB2	v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog (avian).
EUA	Estados Unidos da América
FDG	Fluorodeoxiglicose
GSTP1	Glutathione S-Transferase pi
H. pylori	Helicobacter pylori
Hb-EGF	Heparin Binding EGF-like growth factor
HE	Hematoxilina-Eosina
Her2/Neu	Receptor relacionado com o receptor de factor de crescimento epidermal
hMLH1	Homo sapiens MutL homolog 1
hTERT	Homo sapiens Telomerase Reverse Transcriptase
IGF2	Factor de Crescimento Semelhante à Insulina

IL-1	Interleucina 1
IL-10	Interleucina 10
IL-8	Interleucina 8
	Receptor nuclear da hormona activadora da proliferação do peroxissoma-
IPPAR- γ	γ
JGCA	Japanese Gastric Cancer Association
K-SAM	<i>o mesmo que</i> Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2)
LOH	Loss of Heterozygosity (perda de heterogosidade)
MGMT	Metilguanilmetiltransferase
MUC	Mucinas
Na/K-ATPase	Bomba de Sódio/Potássio
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>odds ratio</i>
p14	Proteína 14
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
RASSF1 A	Ras association domain family protein 1
RM	Ressonância Magnética
RR	Risco relativo
RUNX3	runt-related transcription factor 3
TC	Tomografia Computorizada
TCMC	Tomografia Computorizada Multi Corte
THBS1	Thrombospondin 1
TIMP-3	TIMP metallopeptidase inhibitor 3
TNF- α	Factor de Necrose Tumoral alfa
TP53	Tumor Protein 53
UICC	International Union Against Cancer
VEGF-A	Factor de Crescimento Vascular Endotelial A

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência dos tumores gástricos	10
<hr/>		
	Número de novos registos e mortes e taxas de incidência e mortalidade estandardizadas por idade para cancro do estômago, por género, países desenvolvidos, países menos desenvolvidos e mundo, em 2002	
Tabela 2	Mecanismos envolvidos na carcinogénese do adenocarcinoma gástrico	14
<hr/>		
Tabela 3	Lesões precursoras do adenocarcinoma gástrico	22
<hr/>		
Tabela 4	Classificação histológica do cancro gástrico pela Organização Mundial de Saúde	31
<hr/>		
Tabela 5	Alterações genéticas mais frequentes no carcinoma gástrico	40
<hr/>		
Tabela 6	Resultados do estudo de associação da progressão da gastrite crónica atrofica com a infecção por <i>H. pylori</i> para o risco de carcinoma gástrico	67
<hr/>		
Tabela 7		159
<hr/>		

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Incidência global de cancro do estômago em homens	13
Figura 2	Histologia normal e patológica da mucosa gástrica	41
Figura 3	Sequência proposta por Vauhkonen para a patogénese do cancro gástrico	55
Figura 4	Relação entre os factores genéticos do hospedeiro e factores bacterianos, num contexto ambiental na patogénese do carcinoma gástrico	75
Figura 5	Classificação de Borrmann para cancro gástrico avançado	82
Figura 6	Classificação japonesa dos carcinomas precoces	83
Figura 7	Grupos ganglionares do estômago	112
Figura 8	Enema baritado mostrando a aparência típica em fole causada pela disseminação peritoneal	146
Figura 9	Relação entre a distribuição de pepsinogénio na mucosa gástrica e a secreção de ácido gástrico e gastrina	154
Figura 10	Procedimentos possíveis com teste de pepsinogénio	156

LISTA DE GRÁFICOS

	Incidência e mortalidade anual dos tipos de cancro mais comuns a nível mundial	11
Gráfico 1		
	Cancros mais prevalentes a nível mundial, em 2000, expressos em milhares de pessoas nas quais o diagnóstico de cancro foi feito até 5 anos antes	12
Gráfico 2		
	Diminuição da prevalência da infecção por H. pylori, declínio da ocorrência de adenocarcinoma gástrico e aumento da incidência da Doença de Refluxo Gastro-Esofágico (DRGE), esófago de Barrett e carcinoma do esófago	15
Gráfico 3		

RESUMO

Os carcinomas com origem no tracto gastrointestinal superior constituem um grave problema de saúde a nível mundial. O adenocarcinoma gástrico esporádico é uma patologia com incidência galopante em alguns países, nomeadamente, Ásia e América do Sul. Na maioria dos países ocidentais tem-se assistido a um declínio do número de novos casos nos últimos 40 anos, no entanto a localização da neoplasia tem-se alterado nos últimos 15 anos. A razão para esta alteração não é clara.

A etiologia da neoplasia gástrica ainda está sob investigação. Actualmente, sabe-se que factores ambientais, como dietéticos, infecciosos, e comportamentais, se associam a factores genéticos e epigenéticos, para uma carcinogénese multifaseada. Destes factores, o *H. pylori* tem papel fundamental, em muitos dos casos.

Uma melhor compreensão da história natural tem influenciado significativamente a abordagem de diagnóstico e as opções de tratamento. Desenvolvimentos recentes têm sido feitos na área do estadiamento, com as técnicas de laparoscopia e eco-endoscopia, e com a possibilidade emergente da utilização de técnicas de imagiologia funcional. Cirurgicamente, a classificação TNM exige a ressecção e o exame de pelo menos 15 gânglios linfático – uma dissecação D0 é inaceitável.

A combinação de quimioterapia e radioterapia como terapêuticas adjuvantes para determinados grupos de doentes tem-se tornado como o novo padrão.

A confirmação da necessidade fundamental de um planeamento multidisciplinar do tratamento tem-se reflectido num maior interesse por todas as modalidades terapêuticas e sublinha a importância da abordagem holística dos doentes. Aguardam-se os resultados das investigações relacionadas com os novos agentes quimioterapêuticos, incluindo terapêuticas dirigidas, vacinas, terapêutica genética e agentes anti-angiogénicos, antecipando-se grandes avanços nesta área.

INTRODUÇÃO

O carcinoma gástrico terá sido descrito inicialmente no antigo Egito, havendo inscrições hieroglíficas e papiros manuscritos que datam de antes de 3000 AC.

A primeira grande análise estatística da incidência e mortalidade do cancro do estômago (que utilizou dados reunidos em Verona, Itália, desde 1760 até 1839) mostrou que esta patologia era o tumor mais comum e mortal. Permanece ainda uma das doenças malignas mais importantes com diferenças significativas a nível mundial no que diz respeito à distribuição geográfica, étnica e socio-económica. (On Chan, A. et al, 2008)

O cancro do estômago é um dos mais frequentes em todo o mundo com cerca de 930 000 novos casos e 700 000 mortes em 2002, sendo Portugal o país com as mais altas taxas de incidência e mortalidade na Europa Ocidental (Ferlay, J. et al, 2004). A neoplasia do estômago classifica-se em quarto na tabela de incidência no sexo masculino e o quinto entre as mulheres nos países desenvolvidos, ao mesmo tempo que se situa em segundo e terceiro nos países em desenvolvimento, respectivamente. É a terceira causa de mortalidade por cancro nas nações em desenvolvimento, e quarto nos países desenvolvidos sendo proporcionalmente mais frequente regiões em vias de desenvolvimento, onde dois terços dos casos ocorrem (Ferlay, J. et al, 2004). No entanto, e tal como reviu Lunet N. em 2006, tem-se assistido a um declínio na incidência, internacional e contínuo ao longo dos últimos setenta anos, sendo este um dos acontecimentos mais marcantes da epidemiologia oncológica, tendo o epíteto de “triunfo não planeado” (Lunet, N., 2006)

Apesar do declínio global na incidência de cancro no estômago, a maior parte dos relatórios mostraram uma tendência para o aumento ou estabilidade em matéria de cancros do cardia (Lunet, N., 2006).

O cancro desenvolve-se ao longo de um processo multifaseado que é definido por etapas histológicas e fisiopatológicas distintas. Várias alterações genéticas e epigenéticas medeiam a transição de uma fase para outra e estas incluem mutações em oncogenes, genes supressores tumorais e ciclo celular, alterações na reparação de gene e alterações microssatélites, como perda de heterozigotidade ou instabilidade microssatélite (Smith, MG. et al, 2006)

O avanço mais significativo na luta contra o cancro do estômago foi o reconhecimento do papel do *Helicobacter pylori* como o mais importante factor etiológico adquirido. Os trabalhos científicos mais recentes têm tentado elucidar as complexas interacções entre o hospedeiro e o micróbio que estão subjacentes ao processo neoplásico. Talvez o estudo da carcinogénese gástrica induzida por *H. pylori* ofereça um paradigma para a compreensão mais complexa de outros cancros humanos (Smith, MG. et al, 2006).

Para além da infecção por *H. pylori*, outros factores ambientais têm papéis importantes na carcinogénese gástrica como sejam os factores nutricionais, o tabagismo, e a infecção por vírus Epstein-Barr (Riva, S., et al, 2004). No que diz respeito à influência de factores genéticos sobre o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico, esta neoplasia foi detectada em famílias de duas ou três gerações, e os membros de uma família com história de adenocarcinoma gástrico têm um risco dois ou mesmo três vezes maior quando comparados para a população em geral, o que implica um potencial de agregação familiar (Nomura A., et al, 1982). No entanto, estudos incluindo os membros de uma única família são limitados e os resultados são influenciados por factores ambientais, uma vez que os membros pertencentes a uma mesma família costumam partilhar a mesma dieta e condições envolventes (Nomura A., et al, 1982). Há ainda numerosas alterações

histológicas na mucosa gástrica saudável que aumentam o risco de adenocarcinoma gástrico (Riva, S. et al, 2004).

Tipicamente o adenocarcinoma em estadio inicial é assintomático ou produz sintomas leves, razão pela qual esta patologia gástrica é muitas vezes diagnosticada numa fase avançada ou metastática. À medida que o tumor se torna mais extenso, pode desenvolver-se um desconforto abdominal superior insidioso, que pode variar entre uma sensação de saciedade pós-prandial precoce e uma dor grave e permanente. Outras formas de apresentação habituais são a anorexia, náuseas, e vómitos, estando a disfagia associada a tumores do cardia (Roukos D.H., et al, 2002).

Os estudos de diagnóstico consistem de exames físico objectivo, análises ao sangue, testes da função renal e hepática, radiografia de tórax, tomografia computadorizada abdominal, bem como a endoscopia (ESMO, 2007). O estudo seriado do tracto gastrointestinal por meio de radiografias com duplo-contraste baritado está a cair em desuso, mas ainda é recomendado por alguns autores em áreas endémicas (Kunisaki, C., et al, 2006). A ecografia-endoscópica pode aumentar de forma significativa a precisão diagnóstica pré-cirúrgica da profundidade do tumor e do *status* ganglionar e, apesar de algum debate sobre o seu uso rotineiro, é, actualmente considerada essencial na avaliação das opções de tratamento (Roukos D.H., et al, 2002).

O estadio anatomo-patológico do tumor (pTNM) e a extensão da ressecção cirúrgica (classificação R) continuam a ser os determinantes mais importantes do prognóstico do cancro do estômago. Ambos foram identificados como factores predictivos independentes de sobrevida em vários relatórios de análise multivariada. A profundidade do tumor na parede gástrica (categoria T) e a presença ou ausência de

metástases nos gânglios regionais (categoria N) ou em órgãos distantes (categoria M) são importantes predictores de sobrevida global e livre de doença (Alexander H., et al, 1993; AJCC, 1993). No passado, houve grandes diferenças entre o Japão e o mundo ocidental em relação à classificação da propagação local da neoplasia. Actualmente, há consenso no que respeita a classificação da profundidade do tumor (estadio T) e metástases à distância (estadio M), entre ocidente (International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)) (Hermanek P., et al 1992; Bearhs OH., et al, 1992) e oriente (Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC)) (Nishi M., et al, 1995)

Todavia, o sistema de estadiamento ganglionar continua diferente. O sistema japonês é baseado na localização anatómica dos gânglios linfáticos. Segundo as normas do JRSGC, os gânglios linfáticos abdominais superiores estão agrupados em 16 estações, que são posteriormente divididas em quatro níveis (N1-N4) segundo a localização do tumor primário. O novo sistema de classificação da UICC / AJCC é baseado no número dos gânglios positivos para metástases; pN1: metástases em 1 a 6 gânglios linfáticos, pN2: 7 a 15 gânglios, pN3: 16 ou mais gânglios (Sobin LH., et al, 1997). É essencial haver um plano de tratamento multidisciplinar. A ressecção cirúrgica é a única opção potencialmente curativa recomendada para estágios Tis-T3N0-N2M0 ou T4N0M0. A extensão da linfadenectomia regional necessária para melhores resultados ainda é debatida. Ensaio randomizados não tem conseguido provar a superioridade da ressecção D2 sobre D1, mas um mínimo de 14, idealmente, pelo menos, 25, gânglios linfáticos devem ser ressecados (ESMO, 2007).

Esta tese tem como objectivo ser uma revisão alargada da epidemiologia, patologia, investigação e tratamento do adenocarcinoma gástrico, assim como um sumário das

controvérsias que actualmente ocupam os diversos grupos de investigação nesta área. Pretende ser uma ferramenta que permita a discussão ampla, contribuindo para desenvolver um capital de conhecimento que ajude a construir/consolidar uma visão conjunta, que facilite a interacção com as organizações que intervêm nesta área e que motive os estudantes e profissionais de saúde.

Numa época em que a qualidade dos serviços médicos, eficácia e eficiência, sempre pautadas por uma óptica de bem-estar do doente, associada a uma racionalização de meios e recursos, influenciam a prática profissional de saúde, é importante a actualização contínua em áreas de investigação de doenças prevalentes, como é o caso do adenocarcinoma gástrico, que têm muitas vezes associado um mau prognóstico. Esta actualização tem também como objectivo fornecer dados para a melhor compreensão do cancro gástrico, pois só desta forma se pode melhorar a técnica cirúrgica e a terapêutica (neo)adjuvante, caracterizar mais rigorosamente a patologia e identificar marcadores prognósticos clinicamente úteis.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi conduzida uma pesquisa auxiliada por computador na base de dados PubMed / MEDLINE para encontrar publicações relevantes sobre o adenocarcinoma gástrico. Os seguintes critérios de pesquisa foram utilizados: "cancro gástrico" ou "cancro do estômago", "carcinoma gástrico " ou "carcinoma estômago", "adenocarcinoma gástrico", e "epidemiologia", "incidência", "patogénese", "carcinogénese" "factores etiológicos", "H. pylori", "classificação histológica", "estadiamento", "estadiamento imagiológico", "tratamento", "follow-up", "screening", "prognóstico", "prevenção". Para expandir a nossa pesquisa, as bibliografias dos artigos que finalmente se mantiveram após o processo de selecção foram separadas criteriosamente para potenciais referências.

Foram incluídos estudos de investigação, artigos de revisão, meta-análises, resumos, editoriais, relatórios de caso, guidelines de abordagem, artigos de idiomas inglês, português, e espanhol. Foram excluídos textos que não nos idiomas referidos e estudos experimentais.

EPIDEMIOLOGIA

O cancro gástrico é uma doença maligna do estômago caracterizada por crescimento desordenado de células e pela sua capacidade de migrarem do seu local de origem, disseminando-se para sítios distantes. A maioria dos tumores malignos tem origem glandular e como tal são adenocarcinomas.

A tabela 1 mostra como se distribuem os tumores do estômago.

Tabela 1: Frequência dos tumores gástricos

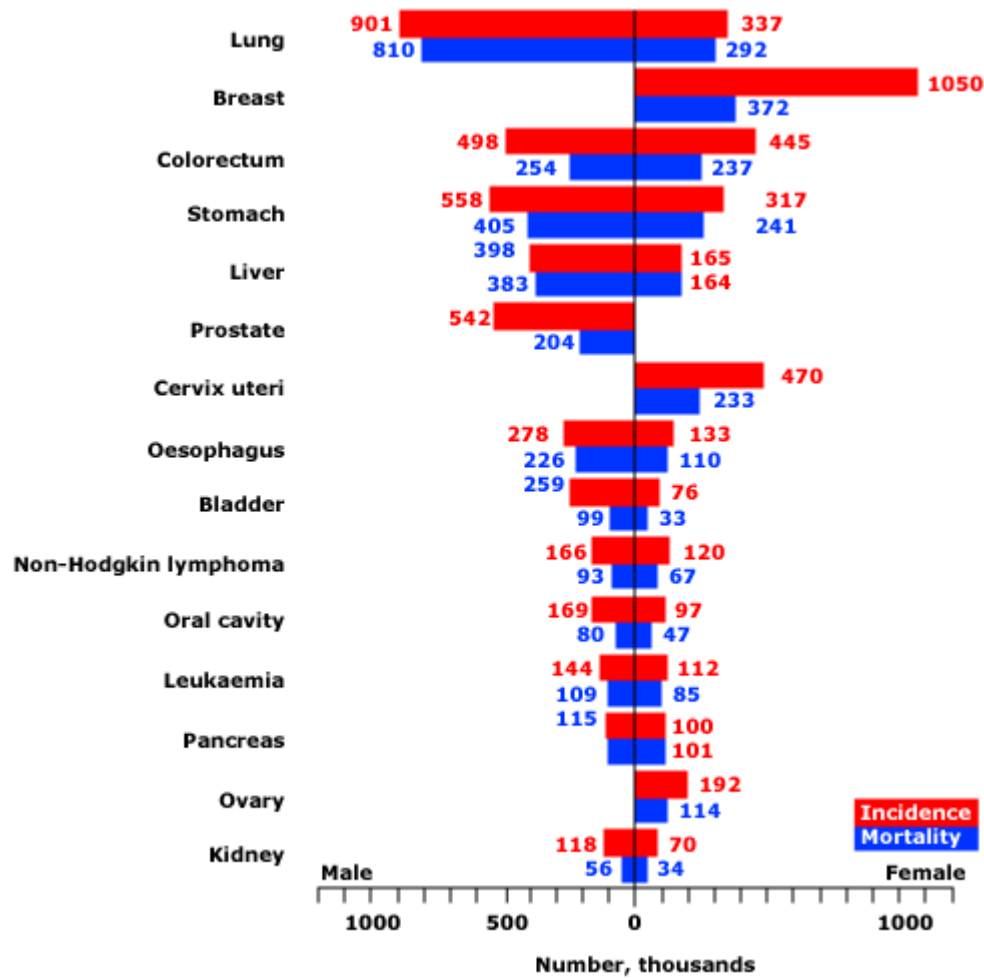
Tumores Malignos	93%	Tumores Benignos	7%
Carcinoma	87.9%	Pólipo	3,10%
Linfoma	3%	Leiomioma	2%
Leiomiossarcoma	1,70%	Lesões inflamatórias	0,70%
Carcinoide	0,30%	Pâncreas heterotrópico	0,40%
Outros	0,10%	Outros	0,80%

Fonte: Modificado de Ming SC., 1973, Tumours of the esophagus and stomach, in Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 7, Washington, Armed Forces Institute of Pathology, p.82

Em 2002, houve cerca de 930 000 novos diagnósticos e 700 000 mortes por cancro do estômago em todo o Mundo (Ferlay, J. et al, 2004). A taxa de incidência estandardizada por idade foi de 22.0 e de 10.3 por 100 000 por ano em homens e mulheres respectivamente, com as correspondentes taxas de mortalidade a 14.3 e a 8.3 por 100 000 (Devesa S.S., et al, 1998).

O cancro do estômago foi a segunda causa de cancro diagnosticada em homens (entre o cancro do pulmão e o da próstata) e a segunda causa de morte por cancro mais comum em homens (depois do cancro do pulmão). Em mulheres foi a quinta causa de cancro mais comum (depois dos cancros da mama, colo do útero, colorectal, e pulmão) e a quarta causa de morte por cancro em 2003 (Ferlay, J. et al, 2004), tal como se pode ver no gráfico 1.

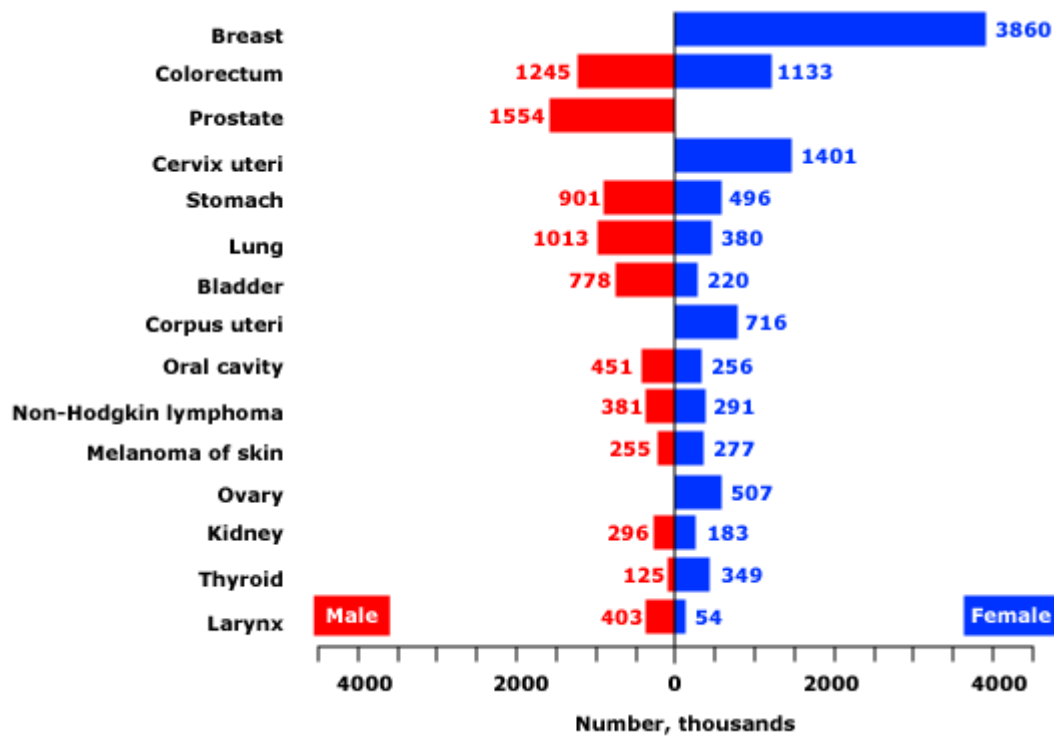
Gráfico 1: Incidência e mortalidade anual dos tipos de cancro mais comuns a nível mundial



Fonte: Stewart, B, Kleihues, P. World Cancer Report, International Agency for Research on Cancer Press, Lyon France 2003. p.13. Copyright ©2003 International Agency for Research on Cancer.

Relativamente à prevalência, pode-se verificar que, em 2000, o cancro do estômago era o quarto tipo de neoplasia mais frequente em homens e o quinto em mulheres (gráfico 2).

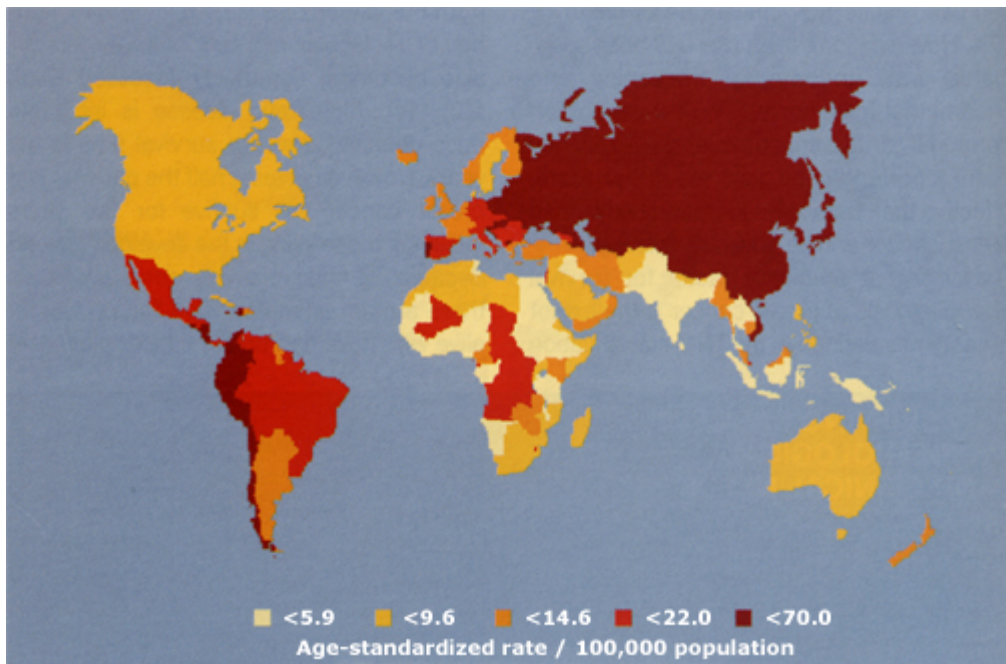
Gráfico 2: Cancros mais prevalentes a nível mundial, em 2000, expressos em milhares de pessoas nas quais o diagnóstico de cancro foi feito até 5 anos antes.



Fonte: Stewart, B, Kleihues, P. World Cancer Report, International Agency for Research on Cancer Press, Lyon France 2003. p.14. Copyright ©2003 International Agency for Research on Cancer.

Tal como a maioria das neoplasias mais comuns, há uma considerável variação geográfica na incidência do cancro gástrico no mundo, com as taxas mais baixas a serem registadas nos Estados Unidos e na Europa Ocidental e as mais elevadas no Este Asiático, América do Sul e Europa do Leste, tal como se pode ver na figura 1.

Figura 1: Incidência global do cancro do estômago em homens



Fonte: Stewart, B, Keihues, P. World Cancer Report, International Agency for Research on Cancer Press, Lyon France 2003. p. 194.

A distribuição do cancro do estômago nem sempre segue um claro padrão geográfico. Pois, embora as populações com maior risco se encontrem em países asiáticos como o Japão, a Coreia e a China, outros têm taxas de incidência relativamente baixas (p.e.: Índia). Existem também alguns grupos de alto risco dentro de populações de baixo risco (p.e. coreanos que vivem nos EUA) (Forman, D., et al, 2006)

O cancro do estômago não pode ser directamente associado aos países em desenvolvimento. Apesar de cerca de dois terços de todos os casos surgirem em países “menos desenvolvidos”, em 2002 a taxa de incidência estandardizada por idades era comparável entre esses países e os chamados países desenvolvidos. Vários países desenvolvidos apresentam elevadas taxas de incidência para o cancro do estômago, como é o exemplo do Japão (Forman, D., et al, 2006). Em

contrapartida, muitas das economias mais pobres do mundo, especialmente em África, parecem ter taxas de incidência de cancro gástrico relativamente baixas. É difícil de excluir a hipótese de que poucos meios de diagnóstico e de publicação nesses países sejam a causa das baixas taxas (Forman, D., et al, 2006).

Tabela 2: Número de novos registos e mortes e taxas de incidência e mortalidade estandardizadas por idade para o cancro do estômago por género; países desenvolvidos, países menos desenvolvidos e mundo em 2002.

	NR. DE NOVOS REGISTOS	NR. DE MORTES	TAXA DE INCIDÊNCIA STANDARDIZADA POR IDADE POR 100 000	TAXA DE MORTALIDADE STANDARDIZADA POR IDADE POR 100 000
Países Desenvolvidos				
Homens	195.8	128.7	22.3	14.5
Mulheres	115.4	83.5	10.0	6.9
Total	311.2	212.2		
Países Menos Desenvolvidos				
Homens	404.8	315.2	21.5	17.0
Mulheres	213.8	169.8	10.4	8.3
Total	618.6	485.0		
Mundo				
Homens	603.0	445.7	22.0	16.3
Mulheres	303.3	254.1	10.3	7.9
Total	906.3	699.8		

Fonte: Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P. et al. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 2.0 IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press 2004.

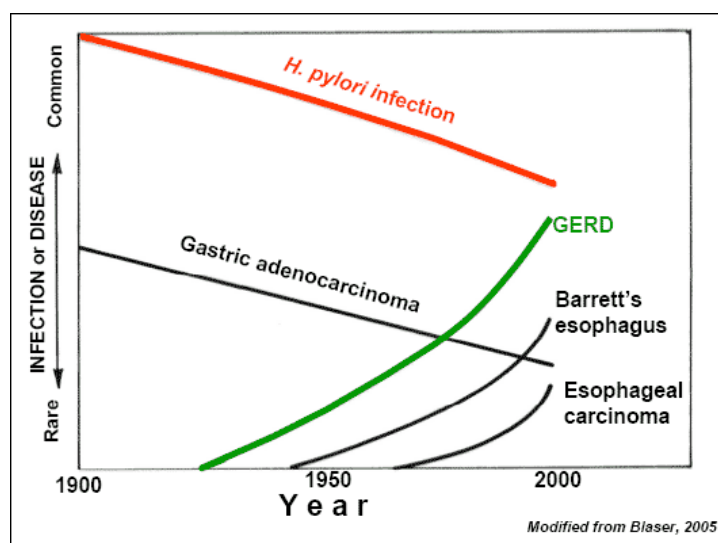
Como a maioria dos tumores sólidos, a taxa de incidência do adenocarcinoma gástrico aumenta com a idade, sendo relativamente raro antes dos 45 anos. A maioria dos doentes encontra-se entre os 60 e os 80 anos na altura do diagnóstico. Uma característica que é consistentemente observada em todas as populações é a

existência do dobro do risco (padronizado por idade) para os homens em comparação com as mulheres. Em geral, a taxa de incidência em mulheres de uma determinada idade é equivalente à taxa de incidência em homens 10 anos mais novos. A consistência desta diferença nunca foi adequadamente explicada, porém teorias avançadas apontam para que as hormonas femininas possam desempenhar um papel protector (Sipponen P., et al, 2002)

Outro dado consistente na epidemiologia do cancro do estômago é que, dentro de uma população, a taxa de prevalência tende a ser mais elevada entre aqueles que são mais pobres e vivem em piores condições socioeconómicas (Naess O., et al, 2005; Power, C., et al, 2005; Hemminki K., et al, 2003 ; Howerd G., et al, 2000 ; van Loon AJ., et al , 1998; Brewster DH., et al, 2000).

A tendência da incidência do cancro do estômago ao longo do tempo é o declínio.

Gráfico 3: Diminuição da prevalência da infecção por *H. pylori*, declínio da ocorrência de adenocarcinoma gástrico, e aumento da incidência de Doença do Refluxo Gastro-Esofágico (DRGE), esôfago de Barrett e carcinoma do esôfago



Fonte: Modificado de Blaser MJ. An endangered species in the stomach. Sci Am 2005; 292: 38-45.

A tendência global da incidência do cancro do estômago é o declínio, e a mortalidade, por estar associada à incidência, também mostra uma diminuição (Forman, D., et al, 2006).

Em muitos países, nos quais a neoplasia gástrica costumava ser uma importante causa de morte no início e primeira metade do século XX, a diminuição da incidência deste tipo de cancro resultou na emergência de outras neoplasias como a do pulmão, mama, próstata, que se tornaram relativamente mais importantes.

Em certos casos, como na população branca americana, o cancro do estômago, tornou-se num diagnóstico raro, tendo este declínio o epíteto de “trunfo não planeado” (Howson, C.P., et al, 1986).

Apesar deste notável declínio, é preciso notar que as estimativas de 2002 ainda demonstram elevadas taxas de incidência e mortalidade, fazendo do adenocarcinoma gástrico um importante componente do peso que o cancro representa para a saúde mundial.

Ainda que assumindo que o actual declínio da incidência se irá manter para o futuro, o previsível crescimento da população mundial combinado com o aumento da longevidade resultará num crescimento global do número de diagnósticos nas próximas décadas. (Forman, D., et al, 2006).

Até recentemente pouca atenção era direccionada para as diferenças de distribuição do adenocarcinoma dentro do estômago e a maioria dos estudos epidemiológicos não distinguia entre as principais divisões anatómicas do estômago (Forman, D., et al, 2006).

Contudo, alguns estudos dos últimos 10-15 anos reconheceram que as neoplasias na região adjacente à junção gastro-esofágica (cardia) têm uma epidemiologia

diferente dos carcinomas da região mais distante, não-cardia (Forman, D., et al, 2006). Numerosos relatórios indicam que tem havido um aumento da incidência das neoplasias do cardia gástrico nas décadas mais recentes, o que é uma tendência contrastante com o que tem sido observado para a incidência total do cancro do estômago (Devesa S.S., et al, 1998; Botterweck, A.A., et al, 2000; Kubo A., et al, 2004; Vizcaino, A.P., et al, 2002)

O padrão de distribuição geográfica da neoplasia do cardia gástrico é um pouco mais complexa. Populações, como a japonesa, que têm elevada incidência de cancro do estômago globalmente, têm sido descritas como tendo uma grande taxa de novos casos de cancro do cardia. Este também foi o caso da população branca dos EUA, onde a incidência global de neoplasias do estômago era baixa. (Forman, D., et al, 2006).

Em proporção à incidência total de cancro do estômago, a contribuição das neoplasias do cardia é, então, superior nas populações de baixo risco. (Forman, D., et al, 2006).

Como o cancro do cardia não é facilmente distinguível dos adenocarcinomas da porção inferior do esófago há, sem dúvida, variação na classificação patológica destas neoplasias, o que pode complicar a interpretação geográfica e as tendências ao longo do tempo (Forman, D., et al, 2002).

Comparações dentro da mesma população, ao longo de um período de tempo tendem a ser mais informativas. Nos registos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) para cancro nos EUA, os caucasianos tinham maior taxa de incidência de neoplasia do cardia do que negros, contrastando com o padrão geral de cancro do estômago. Na comparação por sexo verifica-se que a incidência de cancro do cardia em homens era três a quatro vezes superior do que em mulheres,

indicando um *ratio* maior do que 2:1 registado para o cancro do estômago globalmente (Parkin, D.M., et al, 2002)

As taxas de sobrevida para o cancro do cardia tendem a ser menos favoráveis do que as para o cancro do estômago em geral, (Verdecchia, A., et al, 2003 e 2004) o que significa que em populações como a dos EUA, onde o tumor desta localização tem uma elevada proporção, a sobrevida terá uma expressão mais adversa, em comparação com populações onde haja uma baixa incidência do adenocarcinoma da região próxima da junção gastro-esofágica (Gatta, G., et al, 2000).

ETIOLOGIA

Helicobacter pylori

O *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria Gram negativa que tem sido etiologicamente ligada ao adenocarcinoma gástrico em numerosos estudos efectuados nos últimos 20 anos.

As taxas de infecção tendem a ser maiores nas classes de menor estatuto sócio-económico, coincidindo com a incidência do cancro do estômago, e a queda da incidência de adenocarcinoma gástrico nos países mais desenvolvidos tem paralelismo com a diminuição das taxas de infecção por *H. pylori* (Moayyedi, P., et al, 2002)

Uma análise conjunta de 12 estudos de coorte prospectivos demonstra um aumento do risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico até seis vezes após 10 anos de follow-up de infecções por *H. pylori*. Registam-se diferenças na estimativa de risco de acordo com a idade e com os locais de cancro dentro do estômago. (Helicobacter and Cancer Collaborative Group, 2001)

Apesar de existir uma grande variedade de supostos mecanismos pelos quais o *H. pylori* pode aumentar o risco de cancro gástrico, pensa-se que o modo principal de acção é a indução de inflamação crónica a longo prazo (Naumann, M. et al, 2004)

A infecção por *H. pylori* produz uma gastrite crónica activa considerada como a base sobre a qual, na presença de certos factores adicionais se pode desenvolver cancro gástrico.

Baseando-se na evidência de que esta infecção aumenta o risco de cancro do estômago, o *H. pylori* foi classificado como um carcinogénio de classe I há mais de 10 anos (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1994).

Dados epidemiológicos mais recentes demonstram que o adenocarcinoma gástrico é atribuível à infecção por *H. pylori* em 60-90% dos casos (Ekström, A.M., et al, 2001; Brenner, H., et al, 2004).

Contudo, até agora não há prova definitiva de que a erradicação profiláctica do *H. pylori* diminua a ocorrência de cancro do estômago. Acresce-se a este facto o de os estudos sobre o efeito da erradicação do *H. pylori* serem muito difíceis de executar devido ao seu desenho prospectivo, longa duração, dependência da vontade do doente em participar e questões éticas. (Forman D., 1998)

Há também considerável variação no risco individual de desenvolvimento de cancro do estômago por doentes infectados por *H. pylori*. (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1994; El-Omar, E.M., 2000)

Factores ambientais – tabaco, álcool, dieta com ingestão de compostos nitrosados, sal, e alimentos fumados – estão entre os factores que podem potencializar o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico (Tsugane, S., 2005)

A predisposição genética do hospedeiro, incluindo os polimorfismos genéticos (influenciando a resposta inflamatória e a expressão genética) é outro dos factores para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico. Muitas das alterações genómicas e celulares estão presentes no epitélio gástrico inflamado muito antes do aparecimento da neoplasia. (Malfertheiner, P., et al, 2006)

Dos estudos pré-clínicos sabe-se que o *H. pylori* interfere com importantes acontecimentos da biologia celular que estão ligados a carcinogénese gástrica, como activação de factores de crescimento, indução de apoptose, indução de replicação, promoção de angiogénese e disrupção de contactos celulares (Tabela 2).

Tabela 3: Mecanismos envolvidos na carcinogénese do adenocarcinoma gástrico

Mecanismos relacionados com o *H. pylori*

Factores de virulência do *H. pylori* possivelmente associados ao adenocarcinoma gástrico

- ilha de patogenicidade
- variações genéticas (recombinações, mutações pontuais)
- cadeias CagA⁺
- genótipos VacA s I e VacA m I

Regulação dos receptores dos factores de crescimento pelo *H. pylori*

- epidermal growth factor (EGF)
- EGFR-related receptor (Her2/Neu)
- receptor c-Met

Aumento da motilidade celular

- receptor c-Met
- proteína adaptadora
- fosfatase tirosínica SHP-2
- fosfolipase C γ

Evasão da apoptose

- activação do receptor nuclear da hormona activadora da proliferação do peroxissoma- γ (IPPAR- γ)

Aumento da angiogénese

- indução do factor de crescimento vascular endotelial A (VEGF-A)

Descontinuação dos contactos celulares

- diminuição das proteínas das *tight-junctions* ZO-1 e JAM
- fosforilação da *Git 1*

Mecanismos relacionados com o hospedeiro

Factores genéticos do hospedeiro

- polimorfismos funcionais do grupo de interleucina 1 (IL-1)
- polimorfismos funcionais dos genes TNF- α

Resposta do hospedeiro

- desintegração do muco gástrico
- produção de radicais livres

Factores ambientais

Dieta: sal e compostos nitrosados

Tabaco ?

Álcool ?

Fonte: Malfertheiner, P., Fry, L.C., Mönkemüller, K., 2006, Can gastric cancer be prevented by *Helicobacter pylori* eradication in in Best Practice and Research Clinical Gastroenterology, vol. 20, no. 4, pp. 709-719

Os factores de crescimento induzidos pelas proteínas virulentas do *H. pylori* incluem o *epidermal growth factor* (EGF), o *heparin-binding EGF-like growth factor* (Hb-EGF) (Churin Y., et al, 2003; Wallash C., et al, 2002).

O *H. pylori* através da sua proteína Cag-A também activa o receptor do factor de crescimento c-Met (Churin Y., et al, 2003)

A regulação dos receptores de factor de crescimento como o receptor de EGF e o receptor EGFR-related (Her2/Neu) leva ao crescimento celular e ao aumento da sobrevivência, da dissociação e da motilidade celular. (Churin Y., et al, 2003; Wallash C., et al, 2002).

A apoptose induzida pelo *H. pylori* é potenciada pela activação do receptor nuclear da hormona activadora da proliferação do peroxissoma- γ (IPPAR- γ), que também envolve a indução da actividade da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) (Jüttner, S., et al, 2003).

O *H. pylori* tem também a capacidade de activar a via da angiogénese induzindo o factor de crescimento vascular endotelial (VEGF-A) (Strowski, M.Z., et al, 2004) Para além disso esta bactéria Gram negativa afecta também as proteínas das *tight-junctions* como a ZO-1 e a JAM (*tight junction adhesion protein*), levando a disrupção dos contactos celulares. Esta diminuição dos contactos celulares é comum no cancro do estômago e está relacionada com o processo de metastização (Amieva, M.R., et al, 2003)

A erradicação do *H. pylori* reduz os níveis de EGF e EGFR demonstradas nas biopsias do antro e leva ao desaparecimento dos marcadores genómicos de instabilidade associando-se melhoria da metaplasia intestinal (Malfertheiner, P., et al, 2005).

Quase todas as neoplasias têm um comprometimento da adesão celular devido a mutações da E-caderina α e da β -catenina, instabilidade microssatelite e aumento da actividade da telomerase. (Farrell, J., et al, 2003)

O defeito genético mais comum é a inactivação de genes supressores tumorais, como o p53. (Malfertheiner, P., et al, 2005). A activação de oncogenes como o c-Met e o Her2/Neu é relativamente frequente, enquanto que as mutações K-ras são menos comuns (Koh, T.J., et al, 2002)

É consensual que algumas alterações genéticas podem ocorrer na gastrite associada ao *H. pylori* mesmo antes do desenvolvimento de metaplasia intestinal (Teh, H., et al, 2002; Murakami, K., et al, 2002)

A erradicação do *H. pylori* tem efeito na expressão e mutação do gene de p53. A erradicação da bactéria resulta na resolução ou redução da resposta inflamatória, associando-se não só à diminuição da expressão da COX-2 e da descarboxilase, mas também das citocinas pró-inflamatórias e do óxido nítrico (Sung, J.J., et al, 2000; Konturek, P.C., et al, 2003)

Os factores de virulência do *H. pylori* têm vindo a ser estudados e o Cag-A parece ser um dos que tem maior impacto no risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico (Ekström, A.M., et al, 2001; Konturek, S.J., et al., 2002)

Um estudo de caso controlo-multicêntrico mostra que a virulência se pode estender a toda a ilha de patogenicidade Cag (PAI), que no total tem 31 genes e tem uma forte associação ao cancro do estômago (Nilsson, C., et al, 2003)

O *H. pylori* tem uma grande diversidade genética que permite a produção de subpopulações com diferente potencial de virulência, de tal forma que, em alguns indivíduos, a inflamação é mínima, enquanto noutros é mais agressiva, provocando

lesões na mucosa e levando à atrofia e metaplasia intestinal (Malfertheiner, P., et al, 2006)

Outras características do *H. pylori*, como os genótipos *vacA s I* e *vacA m I*, estão associados a potencial maligno (Figueiredo, C., et al, 2001)

Entre os factores do hospedeiro, os polimorfismos do gene pró-inflamatório da interleucina 1 (IL-1) e os genes do factor de necrose tumoral α (TNF-A-308), estão fortemente ligados a maior risco de adenocarcinoma gástrico (El-Omar, E.M., et al, 2000 e 2003)

A presença destes polimorfismos juntamente com genótipos bacterianos mais agressivos potencia o risco de desenvolvimento de carcinoma do estômago. No entanto nenhum destes factores com potencial carcinogénio – seja bacteriano seja do hospedeiro – foi ainda incorporado em ensaios clínicos ou na prática clínica de forma a existir uma norma de erradicação do *H. pylori* (Malfertheiner, P., et al, 2006)

Contudo, actualmente, é consensualmente aceite que a erradicação do *H. pylori* trata uma gastrite activa e reduz dramaticamente a incidência e/ou recorrência da úlcera péptica. A mucosa afectada por gastrite activa crónica reverte ao estado normal após a erradicação deste Gram negativo, mas a gastrite atrófica e a metaplasia podem não ser reversíveis. Os dados disponíveis sugerem que pode eventualmente ocorrer regressão da gastrite atrófica e da metaplasia intestinal em doentes seguidos a longo prazo (Malfertheiner, P., et al, 1999 e 2003) ou que estas não progridem após a erradicação farmacológica (Blot, W.J., 2000; Ito, M., et al, 2002)

O benefício da erradicação do *H. pylori* também é relatado em casos de cancro do estômago recorrente ou metacrónico após ressecção da neoplasia gástrica precoce. Num estudo prospectivo não randomizado, Uemura et al investigaram o efeito do

tratamento da infecção de *H. pylori* sobre a histopatologia da mucosa gástrica, bem como sobre a incidência de cancro gástrico metacrónico durante follow-up clínico e endoscópico a longo prazo. Cento e trinta e dois pacientes com adenocarcinoma gástrico precoce e com infecção por *H. pylori* foram sujeitos a ressecção endoscópica. Sessenta e cinco (grupo A) foram tratados com omeprazol e antibióticos para erradicar a infecção, e 67 (grupo B) não foram. Todos os doentes foram seguidos durante 2 anos pós o tratamento endoscópico. Após o tratamento de erradicação no grupo A, observou-se desaparecimento da infiltração de neutrófilos no antro e corpo gástricos, assim como se observou uma diminuição da gravidade da metaplasia intestinal. Endoscopicamente, não foi detectado nenhuma recidiva nestes doentes. Após 3 anos de follow-up, 6 (9%) dos 67 pacientes do grupo B tinha um novo início de neoplasia gastrointestinal endoscopicamente diagnosticada. Estes resultados sugerem que a erradicação da *H. pylori* pode melhorar infiltração de neutrófilos e a metaplasia intestinal na mucosa gástrica e inibir o desenvolvimento de novos carcinomas.

O estudo populacional realizado por Wong, B.C., et al, de 2004, do tipo prospectivo, randomizado e com controlo-placebo, com o objectivo de estudar a incidência de cancro do estômago após a erradicação do *H. pylori* e com follow-up de 7 anos, sugere que esta abordagem farmacológica à bactéria reduz a incidência de cancro do estômago em doentes sem gastrite atrófica e/ou metaplasia intestinal pré-existente, não tendo sido registadas diferenças entre os doentes com lesões pré-cancerosas.

Contudo, mesmo que não haja reversibilidade nas alterações malignas, a erradicação do *H. pylori* pode atrasar a progressão das lesões malignas.

Ainda assim, a magnitude real da erradicação do *H. pylori* na prevenção do adenocarcinoma gástrico está por demonstrar. No entanto, amplos estudos clínicos prospectivos randomizados são difíceis de realizar, pois necessitam de um grande número de doentes, um seguimento prolongado e um grupo de controlo placebo. Além disso, uma vez testados para a infecção por *H. pylori*, e com conhecimento da natureza do ensaio, poucos doentes aceitam participar no grupo placebo (Forman, D., 1998)

Uma vez que, após a erradicação do *H. pylori* as lesões pré-cancerosas não progridem ou podendo até mesmo regredir, o tratamento desta infecção deve ser considerado mesmo em doentes sem lesão. Contudo, a progressão da gastrite atrófica e da metaplasia intestinal para adenocarcinoma, já foi demonstrada em doentes mesmo após a erradicação, sugerindo a existência de um ponto de não retorno no qual a alteração genética já existe e é irreversível apesar da eliminação do carcinogénio actuante (Malfertheiner, P., et al, 2006)

Na prática clínica deve-se considerar a erradicação do *H. pylori* em indivíduos e grupos de doentes onde haja um aumento do risco estabelecido: doentes com antecedentes familiares de cancro do estômago, doentes com história de ressecção gástrica sub-total e doentes com historia de intervenção endoscópica para cancro gástrico precoce (Malfertheiner, P., et al, 2002)

Factores da Dieta

Numerosos factores dietéticos foram implicados na carcinogénese e na prevenção de cancro do estômago. A primeira conclusão a retirar desses estudos é que uma dieta rica em frutas e vegetais reduz o risco de desenvolver adenocarcinoma

gástrico, tal como afirmaram o Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy e o World Cancer Research Fund do American Institute for Cancer Research. Riboli e Norat descobriram que por cada mais 100g de vegetais ingeridos o risco relativo estimado era de 0.81 e para a mesma quantidade de frutas era de 0.74, o que indica um efeito protector destes alimentos.

No estudo de coorte EPIC realizado em 10 países europeus, foram colhidas as informações sobre a dieta e estilo de vida de 521 457 homens e mulheres que participaram. Após uma média de 6,5 anos de acompanhamento, um total de 330 carcinomas gástricos e 65 adenocarcinomas do esófago, foram diagnosticados, confirmados e classificados por um painel de patologistas. Foi analisada a relação entre a ingestão de frutas e vegetais e adenocarcinomas gástricos e do esófago. Não foi observada nenhuma associação entre a ingestão total de vegetais ou de grupos específicos de produtos hortícolas e o risco de carcinoma gástrico, excepto para o tipo intestinal, onde é possível uma associação negativa no que diz respeito a ingestão total de vegetais total (calibrado HR 0,66; 95% CI 0.35-1.22 aumento por 100 g), cebola e alho (calibrado HR 0,70; 95% CI 0.38-1.29 aumentar por 10 g). Não existe evidência de associação entre a ingestão de frutos frescos e risco de carcinoma gástrico. Encontrou-se uma associação negativa, mas não significativa entre a ingestão de citrinos e os tumores do cardia (calibrado HR 0,77; 95% CI 0.47-1.22 por 100 gramas aumento), enquanto a associação não foi observada com os tumores não-cardia. Parece que a infecção por *H. pylori* não modifica o efeito da ingestão frutas e vegetais. Em resumo este estudo apoia um possível papel protector dos legumes no adenocarcinoma gástrico tipo intestinal e no adenocarcinoma do esófago. O consumo de citrinos pode ter um papel na protecção contra os tumores do cardia e do esófago.

A forma como as frutas e vegetais podem actuar de modo protector no caso do cancro do estômago ainda não é conhecida. Uma hipótese relaciona-se com a capacidade antioxidante destes alimentos que contêm beta-caroteno, alfa-tocoferol e vitamina C.

Em 2004, Bjelakovic, G., et al publicaram um estudo de revisão comparando suplementos antioxidantes com placebo. Não encontraram evidências de que os primeiros pudessem prevenir as neoplasias gastrointestinais em geral, nem o cancro do estômago em particular.

A relação entre a ingestão de vitamina C, a sua forma e o risco de cancro gástrico é ainda complicada pela relação deste nutriente com a infecção por *H. pylori*. A infecção gástrica por esta bactéria reduz substancialmente a biodisponibilidade de vitamina C e quando há a combinação de baixa ingestão vitamínica e positividade para *H. pylori*, a concentração plasmática de ácido ascórbico revela-se muito diminuída. Este baixo nível circulante de vitamina C pode ser um factor causal de desenvolvimento de cancro do estômago (Woodward, M., et al, 2001)

Um ensaio conduzido por Correa, P. et al, em 2000, demonstrou que o tratamento de doentes com alto risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico com uma combinação de vitamina C, β -caroteno e erradicação do *H. pylori* promoveu a regressão de lesões malignas.

Devido à quantidade e diversidade de fitoquímicos existentes é possível que certos tipos de vegetais tenham maior impacto no risco de neoplasia do que outros.

Têm sido realizados alguns estudos sobre os efeitos dos vegetais da família do *Allium*: cebola, alho e alho francês. Uma meta-análise recente estimou um risco relativo de 0,53 associados a altos níveis de consumo, indicando um efeito protector

(Fleischauer, A.T., et al, 2000). No entanto os autores alertaram para a validade do estudo uma vez que a amostra era muito heterogénea.

Estudos que associam a ingestão de álcool com o desenvolvimento de neoplasia gástrica têm sido contraditórios e até à data não há evidência suficiente para estabelecer se o cancro do cardia ou de qualquer outra região do estômago têm relação com a ingestão de álcool.

O que é claro é que, em contraste com o que ocorre para o sistema cardiovascular, há menos evidência de que o consumo moderado de bebidas alcoólicas seja benéfico para o estômago (Forman, D., et al, 2006)

Têm-se acumulado evidências de que o consumo de sal está inversamente associado ao risco de desenvolvimento de neoplasia do estômago. Como se pensa que o mecanismo de acção do sal para o desenvolvimento de adenocarcinoma ocorre através da irritação do epitélio gástrico e este é também o mecanismo de acção proposto para a infecção por *H. pylori*, o efeito da ingestão de sal pode ser confundido com aquele factor de risco se não houver uma investigação adequada (Forman, D., et al, 2006)

O efeito adverso de numerosas exposições dietéticas (nomeadamente carne e peixe salgado e curado) está relacionado com o modelo de carcinogénese gástrica dos compostos nitrosos. Estes compostos são carcinogénios potentes formados *in vivo* pela nitrosação de amidas e aminas no estômago por nitritos – um processo que é inibido pela vitamina C. No estômago, os nitritos provém principalmente dos alimentos e da água, com as proporções a variarem de acordo com o padrão dietético (Knight, T.M., et al, 1987). Apesar da convicção de que a formação de nitrosaminas a partir de precursores dietéticos possa estar causalmente relacionada

com o desenvolvimento de neoplasias gastrointestinais, a literatura epidemiológica não tem conseguido provar esta ligação com elevado grau de certeza.

Os relatórios da OMS sobre tabagismo activo e passivo foram conclusivos sobre o papel causal do tabaco no desenvolvimento do cancro do estômago. Numa publicação recente de um grande estudo prospectivo europeu (EPIC) foi estimado que 17.6% dos casos de adenocarcinoma gástrico são atribuíveis ao tabagismo (Gonzalez, C.A., 2003)

Outras Patologias

Várias patologias têm sido associadas a um aumento do risco de cancro do estômago. Estas incluem anemia perniciosa, úlcera péptica e cirurgia gástrica prévia.

Tabela 4: Lesões precursoras do adenocarcinoma gástrico

Lesão Precursora	Incidência de carcinoma em doentes com a lesão precursora	Incidência da lesão precursora em doentes com adenocarcinoma gástrico inicial
Gastrite crónica atrofica	0-13	94,8
Anemia perniciosa	0,5-12,3	
Gastrite verrucosa		1,4
Úlcera gástrica crónica	1,0-2,0	0,7
Remanescente gástrico	0,4-7,8	0,1
Pólipo hiperplásico	1,0-2,0	0,5
Adenoma plano	6,0-21	2,5
Adenoma papiloviloso	20-75	
Doença de Ménétrier	5,0-10	

Fonte: Ming, S.C., 1998, Cellular and molecular pathology of gastric carcinoma and precursors lesions: a critical review, Gastric Cancer, 1, pp. 31-50

Factores Ocupacionais

Os factores ocupacionais têm sido vistos como tendo um papel secundário na etiologia do cancro do estômago quando comparados com a dieta ou factores ambientais. No entanto podem interactuar com vários factores não ocupacionais em fases decisivas para o desenvolvimento do adenocarcinoma (Cocco, P., et al, 1994)

De acordo com estudos epidemiológicos as exposições ocupacionais que podem aumentar o risco de desenvolvimento de cancro do estômago incluem poeiras, óxidos de nitrogénio, compostos nitrosados e radiação ionizante (Cocco, P., et al, 1994).

Antropometria

Enquanto a obesidade é, em geral, positivamente relacionada com o risco de cancro, para o adenocarcinoma gástrico há uma lacuna de consistência na literatura epidemiológica.

A variação do impacto da obesidade no cancro do estômago pode ser atribuída à dificuldade de obter dados não enviesados do peso pré-doença, ao diferente risco de tumor de acordo com a sua localização no órgão, e aos viés de publicação.

Em estudos de caso controlo a medida de IMC é menor nos casos de cancro do que na população controlo (De Stefani, E., et al, 2004; Munoz, N., et al, 2001)

Grandes estudos de cohort prospectivos concluíram que o risco de cancro do estômago, sem diferenciação relativa à localização do tumor, tende a mostrar uma associação negativa ou mesmo ausência de associação com o IMC ou outros índices de obesidade, tal como verificaram Calle, E.E. et al, em 2003, num estudo

Norte Americano, Kuriyama, S., et al, em 2005, num estudo Japonês, Lukanova, A., et al, em 2006, na Noruega, e Wolk, A., et al, em 2001, na Suécia.

No entanto, estudos prospectivos mais recentes que descreveram o risco de tumor de acordo com a sua localização dentro do órgão, sugerem que o risco de cancro do cardia ou da região proximal do estômago pode ser mais elevado em indivíduos obesos e mais reduzido para tumores da região não-cardia ou mais distal (Lindblad, M., et al, 2005)

Virus Epstein Barr

Tal como reviram Thompson, M.P. e Kurzrock, R. em 2004, o VEB é um membro da família herpesvírus e foi o primeiro vírus humano a ser directamente implicado na carcinogénese. Infecta mais de 90% da população mundial. Embora a maioria dos seres humanos conviva com o vírus sem graves sequelas, uma pequena proporção desenvolve tumores. A população hospedeira apresenta uma grande variabilidade no que diz respeito à susceptibilidade aos tumores relacionados com o VEB como fica demonstrado pela variação geográfica e imunológica e na prevalência destes cancros.

O VEB tem sido implicado na patogénese do Linfoma de Burkitt, doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, carcinoma e linfoma nasofaríngeo, assim como em leiomiosarcomas que surgem em indivíduos imunodeprimidos. A presença deste vírus também tem sido associada com neoplasias epiteliais gástrica e mamárias, apesar de alguns desses trabalhos serem controversos. VEB usa as proteínas virais, cujas acções imitam vários factores de crescimento, factores de transcrição e

factores anti-apoptóticos, para usurpar o controlo das vias celulares que regulam diversas funções celulares homeostáticas.

Os recentes avanços na terapêutica antiviral, aplicação de anticorpos monoclonais e criação de células T citotóxicas VEB-específicas, mostram ser promissoras no tratamento das doenças relacionadas com o VEB.

A presença de VEB varia de 90% nos carcinomas gástricos semelhantes a linfoepiteliomas e 5 a 25% em adenocarcinomas gástricos.

No que concerne aos adenocarcinomas, supõe-se que o VEB possa entrar no epitélio gástrico pela ligação dos anticorpos IgA às partículas do VEB que derivam dos linfócitos B, sendo que estes conjuntos são captados pelas células epiteliais gástricas (Fukuyama, M., et al, 1994)

Em alternativa, o VEB pode penetrar nas células epiteliais gástricas através de um receptor que não seja o receptor CD21 (Yoshiyama, H., et al, 1997).

O VEB exibe um padrão de latência em adenocarcinomas gástricos que inclui a produção de BARRF-1, um homólogo do receptor humano do factor 1 estimulante de colónias e da molécula 1 de adesão intracelular, e na supressão de LMP-1 (Kume, T., et al, 1999)

Embora todos os mecanismos relativos à tumorigénese VEB em neoplasias gástricas permaneçam altamente especulativos, tem-se demonstrado que há um atraso na apoptose nos carcinomas gástricos VEB-positivos (associada com supra-regulação da Bcl-2 e p53), uma diminuição da diferenciação celular e uma diminuição da expressão de E-caderina (Kume, T., et al, 1999).

Actividade Física

Existem poucos estudos que tenham examinado a relação entre a actividade física e o cancro do estômago. Num estudo efectuado por Vigen, c., et al (2006) foi concluído que risco de adenocarcinoma esofágico tende a diminuir com o aumento do índice de actividade total (OR = 0,67, IC 95%), mas nem a neoplasia do cárdia gástrico nem o cancro gástrico distal foram associados ao índice de actividade física total. A análise estratificada por sexo, raça, idade, IMC, educação e anos trabalhou deu resultados semelhantes. No futuro, estudos com informações mais completas sobre a actividade física ocupacional e de lazer são necessários para confirmar e estudar o efeito protector sugerido da actividade física sobre estes tipos de tumor.

Carcinoma do Cardia

Actualmente, acredita-se que o refluxo crónico do ácido gástrico, pepsina e biliar podem produzir lesão progressiva no epitélio escamoso da mucosa do esófago que vai sendo substituído por uma mucosa colunar metaplásica. Esta mucosa colunar tem um fenótipo misto, assemelhando-se em algumas áreas a mucosa gástrica e noutras a mucosa intestinal, que pode ser semelhante a intestino delgado ou grosso, tal como relatam Tytgat, G.N.J., et al (2004).

Alguns estudos têm examinado a associação entre sintomas de refluxo e adenocarcinoma do cardia e do esófago, tendo sido demonstrado que há uma associação entre a história de sintomas de refluxo e adenocarcinoma do cardia, mas que esta associação é muito mais fraca do que a associação entre esse tipo de sintomas e o adenocarcinoma do esófago. Isto sugere que apenas uma porção

relativamente pequena de cancros do cardia possam ser atribuídos ao refluxo gastro-esofágico. (McColl, K.E.L, 2006)

Em 2001, o Helicobacter and Cancer Collaborative Group reviu que, apesar de haver uma forte associação entre a infecção por *H. pylori* e o tumor da porção distal ao cardia gástrico, parece que a prevalência da infecção por esta bactéria Gram negativa em doentes com cancro do cardia é a mesma do que em controlos. Isto poderia sugerir que a infecção por *H. pylori* não está envolvida na etiologia do cancro do cardia, no entanto esta associação tem variações geográficas. Nos países ocidentais há uma forte tendência para uma associação negativa enquanto que se verifica uma associação positiva entre infecção por *H. pylori* e cancro do cardia na China e outros países orientais.

As descobertas mais recentes demonstram que o cancro do cardia poderá ter duas etiologias distintas, que McColl apresentou no seu artigo de revisão de 2006:

Tipo A: cancro do cardia semelhante a neoplasias localizadas na região do estômago distal ao cardia, associadas a gastrite atrófica provocada por infecção por *H. pylori* ou por gastrite autoimune. Este tipo de neoplasia pode ter origem na mucosa original do cardia ou na mucosa oxíntica distal à mucosa do cardia que, sujeitas a agressão produzida pelo *H. pylori*, sofrem atrofia e metaplasia intestinal.

Tipo B: etiologicamente semelhante ao adenocarcinoma do esófago mostrando uma associação negativa com a infecção por *H. pylori*. Presume-se que este tipo de neoplasia se deva a curtos episódios de refluxo e ao aparecimento de metaplasia intestinal na porção distal do esófago.

A compreensão de que o cancro do cardia pode ter duas vias etiológicas diferentes fornece uma explicação para a diferente associação verificada entre o *H. pylori* e o cancro do cardia nas diferentes regiões do mundo. Nos países ocidentais, onde a

infecção por *H. pylori* e a gastrite atrófica são raras e a doença de refluxo gastro-esofágico muito comum, a maioria dos cancros do cardia é do tipo B. Na China e outros países asiáticos onde a gastrite atrófica por *H. pylori* é ainda muito frequente a a doença do refluxo gastro-esofágico rara, a maioria de cancros do cardia será do tipo A.

A região do cardia também difere do resto do estômago por manter um ambiente extremamente ácido mesmo após a ingestão de uma refeição. A ingestão de alimentos estimula a secreção de ácido e pepsina, no entanto o conteúdo proteico serve de tampão do ácido e faz com que o pH do estômago se eleve após uma refeição. Em jejum o pH gástrico aproxima-se de 1.5 e sobe a 3-5 depois de uma refeição. Mas nem sempre o pH da região mais próxima deste segmento gástrico se eleva após uma refeição, mantendo a acidez dos momentos de jejum. Por vezes, esta bolsa de ácido não tamponado pode servir de reservatório de ácido que pode refluir para a região distal do esófago, revestida por uma mucosa de epitélio estratificado, menos resistente ao ácido gástrico refluído, resultando numa evolução para metaplasia e eventualmente para neoplasia (Fletcher, J., et al, 2001).

CLASSIFICAÇÃO

Em 2003, Ramos, F. reviu a classificação histológica do adenocarcinoma gástrico e confirmou a sua dificuldade, pois há, frequentemente, marcadas diferenças na estrutura ou diferenciação não somente entre carcinomas separadamente mas também entre o mesmo tumor. A classificação histológica ideal deverá preencher os seguintes critérios: deverá ser facilmente utilizável por diferentes patologistas e ser facilmente reprodutível, deverá ajudar na determinação do prognóstico dos diferentes tipos de tumor e deverá ter relação com a histogênese e, se possível, com a etiologia dos diferentes tipos de tumor. Infelizmente, nenhuma classificação existente satisfaz na totalidade estes critérios.

Classificação da Organização Mundial de Saúde

Trata-se de uma classificação de base morfológica dividindo os adenocarcinomas gástricos em papilar, tubular, mucinoso e de células em “anel de sinete”, consoante o componente predominante. Os adenocarcinomas papilares são constituídos por papilas com eixos conjuntivos, podendo também observar-se a formação de tubos ou estruturas císticas. São habitualmente tumores exofíticos que crescem como massas polipóides no lúmen do estômago. Os adenocarcinomas tubulares consistem em glândulas ramificadas rodeadas de estroma fibroso. Os carcinomas mucinosos contêm grandes quantidades de mucina extracelular e deverão constituir mais de 50% do tumor. Os carcinomas com células em anel de sinete são constituídos, em grande parte, por células isoladas contendo mucina, mas também podem conter células não produtoras de mucina e células de citoplasma eosinofílico granular, contendo mucina neutra. As células tumorais tendem a infiltrar difusamente o corion e a serosa do estômago. São mais comuns em doentes jovens (Wang, H.H., et al, 1986). À exceção do carcinoma de células em anel de sinete, todos os

outros tipos podem ser caracterizados quanto ao grau de diferenciação em bem, moderado ou pouco diferenciado.

Tabela 5: Classificação histológica do cancro gástrico pela Organização Mundial de Saúde

Tumores Epiteliais	Tumores Não-Epiteliais
Neoplasia Intraepitelial – Adenoma	Leiomioma
Carcinoma	Schwanoma
Adenocarcinoma	Tumor de células granulares
tipo intestinal	Leiomiossarcoma
tipo difuso	Tumor do estroma GI
Adenocarcinoma Papilar	benigno
Adenocarcinoma Tubular	de potencial maligno incerto
Adenocarcinoma Mucinoso	maligno
Carcinoma de céls em anel de sinete	sarcoma de Kaposi
Carcinoma Adenoescamoso	Outros
Carcinoma de Células Escamosas	Linfomas Maligno
Carcinoma de pequenas células	Linfoma de MALT
Carcinoma Indiferenciado	Linfoma das células do manto
Outros	Linfoma difuso de células B grandes
Carcinóide (neoplasia endócrina bem diferenciada)	Outros

Tumores Secundários

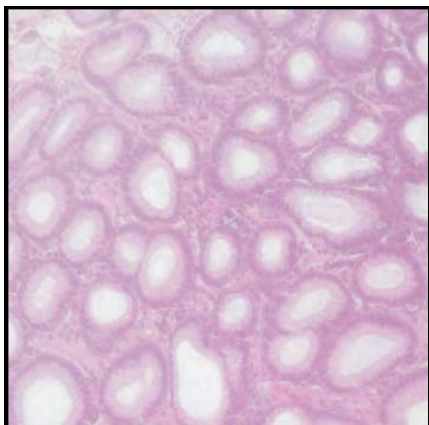
Fonte: Hamilton, S.R. & Aaltonen, L.A., 2000, Pathology & Genetics – Tumours of the Digestive System, World Health Organization Classification of Tumours, Ch. 3, pp. 38-67.

Classificação de Lauren (Lauren, P., 1965)

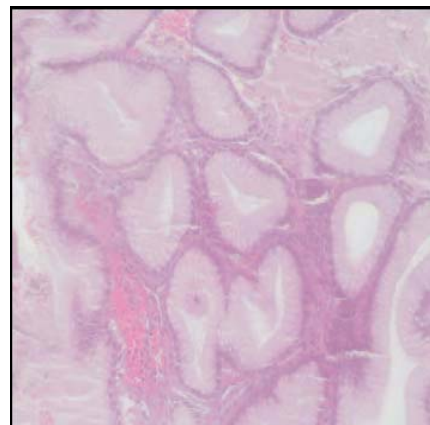
Trata-se também de uma classificação de base morfológica dividindo os carcinomas gástricos em tipo intestinal e tipo difuso. Em geral, o tipo intestinal tem um padrão glandular, usualmente acompanhado de um componente papilar ou sólido. A secreção de mucina é variável, ocorrendo focalmente no citoplasma de algumas células ou extracelular do lúmen das glândulas neoplásicas. Os carcinomas de tipo difuso são predominantemente compostos por células pouco coesas evidenciando

muitas mitoses, sendo a formação de glândulas escassa, excepto algumas vezes na parte superficial do tumor. A proliferação do tecido conjuntivo é mais marcada e a infiltração de células inflamatórias é menos proeminente que nos tumores de tipo intestinal. De 1344 tumores inicialmente descritos por Lauren, 53% foram classificados de tipo intestinal, 33% de tipo difuso e 14% não classificáveis. Estes incluem tumores contendo igual proporção de tipo intestinal e difuso ou então um deles não era classificável, com um padrão sólido de crescimento, contendo “toalhas” de células. A diminuição da incidência de cancro gástrico nos países ocidentais resulta da redução dos tumores de tipo intestinal, mantendo-se a frequência dos tumores de tipo difuso. Em geral, os tumores de tipo intestinal são comuns nas pessoas idosas e do sexo masculino, enquanto os de tipo difuso têm uma incidência por sexo aproximadamente igual e aparecem nas idades mais jovens, sendo raros acima dos 40 anos e tendo sido relacionados com mutação da E-caderina (Endoh, Y., et al, 1999)

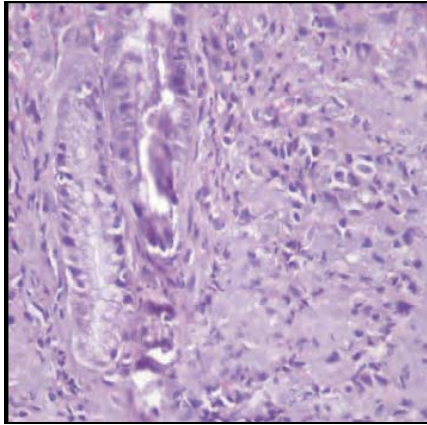
Figura 2: Histologia normal e patológica da mucosa gástrica.



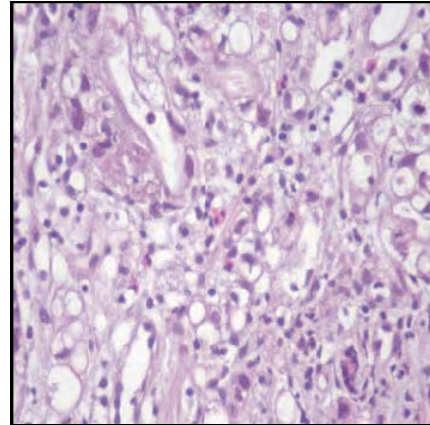
(A) Histologia normal da mucosa gástrica (100x, HE).



(B) Carcinoma gástrico do tipo difuso; caracterizado por se apresentar pouco diferenciado (100x,HE)



(B) Carcinoma gástrico do tipo intestinal; caracterizado por se apresentar muito diferenciado (40x; HE).



(C) Carcinoma gástrico do tipo misto (40x; HE).

Fonte: Sampaio, A., & Santos, P., 2008, Factores genéticos do *Helicobacter pylori* e do hospedeiro na carcinogénese gástrica, Rev Port Ciências Biomédicas, vol. III, no.3, pp. 72-78

Classificação de Ming (Ming, S.C., 1977)

Esta classificação tem por base o padrão de crescimento do tumor, podendo assim os tumores classificar-se de tipo expansivo ou de tipo infiltrativo, representado os primeiros 77% e os segundos 33%. O tipo expansivo é duas vezes mais comum nos homens e as células tumorais são rodeados por pequenas quantidades de tecido fibroso, apresentando também resposta inflamatória variável. É quase sempre acompanhado de metaplasia intestinal na mucosa adjacente. O tipo infiltrativo apresenta margens mal definidas e células tumorais infiltrando o estroma, sendo a resposta inflamatória escassa. A presença de metaplasia intestinal é menos comum: este tipo tem distribuição igual por sexo, ocorrendo predominantemente em idade superior a 50 anos.

Classificação de Mulligan e Rember (Mulligan, R.M., 1975)

Esta classificação de carcinoma gástrico é em tipo de célula mucosa, tipo intestinal e tipo glandular piloro-cárdia. Somente a última variante se distingue da classificação de Lauren e, tal como o nome sugere, ela ocorre predominantemente no cardia e no

piloro. Os carcinomas tipo piloro-cardia são tumores exofíticos habitualmente de limites mal definidos e frequentemente ulcerados. São tumores mais frequentes nos homens e são caracterizados microscopicamente por glândulas de tamanhos variáveis revestidas por células cilíndricas simples ou estratificadas, havendo quase sempre células claras ou mostrando vacuolização com reacção positiva para o PAS.

Classificação de Goseki (Day D.W., et al, 2003)

A classificação de Goseki abrange os carcinomas indiferenciados, assim como os de tipo mais comum, assentando na histologia dos tumores, e inclui 4 graus, baseando-se na diferenciação tubular e na produção de mucina intracelular. O grupo I consiste em tubos bem definidos, com produção de mucina intracelular escassa; o grupo II consiste em tubos bem diferenciados, com abundante mucina intracelular; o grupo III pouco diferenciados e escassa mucina intracelular; o grupo IV tem tubos pouco diferenciados e abundante mucina intracelular.

Classificação de Carneiro (Carneiro, F., 1997)

Carneiro propôs uma nova classificação baseada em 4 tipos histológicos. Esta inclui o tipo glandular, de células isoladas, equivalendo-se ao tipo intestinal e difuso da classificação de Lauren e uma variedade sólida composta por “toalhas”, trabéculas ou agregados de células indiferenciadas, sem evidência de formação de glândulas e ainda um tipo misto que contém um componente glandular e de células isoladas. Os tumores glandulares são os mais comuns, seguindo-se o tipo misto, sólido e de células isoladas, por ordem decrescente.

A classificação da OMS e de Lauren são muito usadas mas não têm muito valor prognóstico; contudo, a classificação da OMS tem valor como classificação descritiva padrão no trabalho de rotina e serve como base para alcançar uma uniformidade internacional. A classificação de Lauren tem sido usada em investigação epidemiológica. Muitos estudos neste contexto indicam que a proporção de carcinomas de tipo intestinal é maior nas áreas de grande incidência de cancro gástrico e que a incidência deste tipo está a diminuir. O tipo difuso ocorre numa população mais jovem e tem uma distribuição idêntica por sexo, não tendo alterado a incidência. O inconveniente destas classificações é que muitos carcinomas são heterogêneos e contêm uma variedade de padrões tumorais, sendo a avaliação do componente predominante difícil. A classificação de Ming tem um valor prognóstico, tendo os tumores de crescimento expansivo melhor prognóstico que os tumores de crescimento infiltrativo. O mesmo acontece com a classificação de Goseki em relação ao prognóstico, uma vez que os tumores ricos em muco (Goseki tipo II e tipo IV), tem pior prognóstico do que os tumores pobres em muco (Goseki tipo I e tipo III). A classificação proposta por Carneiro revela que os tumores de tipo misto que representam 38,5% dos casos estudados têm pior prognóstico do que os outros três tipos (Day D.W., et al, 2003)

Carcinoma Gástrico Inicial

O carcinoma gástrico inicial é caracterizado por estar limitado à mucosa ou à mucosa e submucosa, independentemente de ter ou não ter metástases nos gânglios linfáticos. O termo “inicial” não quer dizer que implique um estado na gênese do cancro, mas é usado com significado de que pode ser curado.

As características clínicas do carcinoma gástrico inicial são diferentes do carcinoma gástrico avançado. A média de idade de apresentação é mais baixa e os sintomas lembram a úlcera gástrica benigna. Há evidência de que uma investigação cuidada com endoscopia e biopsia em doentes com mais de 40 anos que apresentam pela primeira vez sintomas dispépticos aumente a proporção de cancro gástrico diagnosticado em estado “inicial”. A proporção de casos de cancro gástrico inicial tem aumentado nos últimos 30 anos, representando menos de 20% de todos os casos de cancro gástrico no Reino Unido, onde é uma condição relativamente rara em contraste com o Japão, onde o cancro gástrico inicial representa um número de casos muito elevado. Isto está relacionado com os programas de rastreio que têm lugar no Japão, desde 1960 (Day D.W., et al, 2003; Murakami, T., 1971)

Com base nos aspectos macroscópicos de endoscopia, o cancro gástrico inicial foi classificado pela Sociedade Endoscópica de Gastroenterologia Japonesa em três tipos, apresentados por Mukarami, T. (1971):

Tipo I – protuberante

Tipo II a – superficial e elevado

Tipo II b – superficial e plano

Tipo II c – superficial e deprimido

Tipo III – escavado

A combinação de tipos é mais comum que um tipo simples e todas as combinações são possíveis. Existe uma boa correlação entre o reconhecimento endoscópico do cancro gástrico inicial por um observador experimentado e a subsequente confirmação no exame microscópico. O cancro gástrico inicial aparece predominantemente no corpo e antro gástrico, sendo o envolvimento do cardia

relativamente raro. As lesões são multifocais em cerca de 14% dos casos e focos de displasia também podem estar presentes na mucosa adjacente. Por esta razão o patologista deverá inspeccionar a superfície mucosa cuidadosamente, efectuando múltiplos blocos para ter a certeza de que as margens de ressecção cirúrgica não estão envolvidas por um carcinoma síncrono ou por displasia.

A maioria das lesões de cancro gástrico inicial são menores que 4cm, ainda que ocasionalmente, possam ter 8cm ou mais de diâmetro máximo. Uma pequena proporção do tumor tem 5mm de diâmetro ou menos, sendo classificados como cancros mínimos e tendem a ser lesões planas de difícil detecção endoscópica.

O aspecto histológico do carcinoma gástrico inicial é similar ao carcinoma gástrico avançado, sendo a maioria do tipo intestinal na classificação de Lauren e aproximadamente um terço do tipo difuso. Tumores mistos são raros. Usando a classificação da OMS a maioria dos casos são de padrão tubular ou de tipo células em “anel de sinete”. As lesões elevadas (tipo I e II) são habitualmente bem diferenciadas e de tipo intestinal, e as lesões planas (tipo II b) e a maioria das lesões deprimidas ou ulceradas são pouco diferenciadas e compostas por um padrão do tipo intestinal ou difuso.

O diagnóstico de carcinoma nas biopsias pode levantar a suspeita de um carcinoma gástrico inicial, mas não é claro. A percepção da presença de pequeno número de células diferenciadas ou células em “anel de sinete” no corion pode ser muito difícil, podendo a sua detecção ser facilitada por técnicas de coloração para a mucina. O carcinoma pode ser distinguido do epitélio regenerativo através do pleomorfismo nuclear, hipercromasia, aumento da actividade mitótica lembrando o carcinoma tubular de tipo intestinal. Aspectos que favorecem a típica reacção benigna incluem

a basofilia homogénea do núcleo, nucléolo uniformemente pequeno, maturação das células de superfície luminal e transição gradual com epitélio adjacente. Por outro lado, a neoplasia é favorecida por núcleos irregulares e pleofórmicos e nucléolo grande e irregular, não havendo maturação à superfície e observando-se transição abrupta com o epitélio adjacente. Uma cuidadosa avaliação da invasão da submucosa em múltiplas amostras é importante por existe uma correlação com a possibilidade de metástases nos gânglios linfáticos. A invasão da submucosa ocorre em 50% de todos os cancros gástricos iniciais, e é mais comum nas lesões planas (tipo II b). As metástases dos gânglios linfáticos ocorrem em 10-20% de todos os casos de carcinoma gástrico inicial e estão associadas à invasão da submucosa, correlacionando-se com o diâmetro do tumor (Day D.W., et al, 2003; Lauren, P., 1965; Ohta, H., et al, 1987)

Estudos recentes sobre o comportamento biológico dos cancros gástricos iniciais não tratados indicam que 63% acumula o risco de progressão para cancro avançado em 5 anos. Por outro lado, o prognóstico do tratamento cirúrgico é excelente, sendo a sobrevida aos 5 anos maior que 90%. O prognóstico é idêntico quer nos casos de atingimento da mucosa quer nos casos de atingimento da submucosa, tendo os doentes que apresentam metástases nos gânglios linfáticos uma sobrevida aos 10 anos inferior a, aproximadamente, 10-20%, quando comparados com os doentes que não apresentam metástases ganglionares. A idade avançada também parece ter um efeito adverso na sobrevida do carcinoma gástrico inicial, e algumas vezes, paradoxalmente, alguns estudos têm sugerido que o tipo I e o tipo II a, que são bem e moderadamente diferenciados, e o tipo intestinal são mais agressivos que o tipo

deprimido ou ulcerado (tipo II c e III) de tumores pouco diferenciados de tipo difuso (Day D.W., et al, 2003; Everett S.M., et al, 1998)

Carcinoma Gástrico Invasivo*

(* Day D.W., et al, 2003)

Invasão Directa

O carcinoma gástrico é um tumor altamente infiltrativo e tende a invadir a *muscularis* própria e serosa. De acordo com o local do tumor a penetração da serosa pode resultar em invasão directa do pâncreas, fígado, baço, cólon transverso e epíplon, e levar a uma disseminação transperitoneal. A adesão entre o tumor e as estruturas adjacentes, particularmente o cólon transverso, é comum e as células tumorais crescem ao longo do diafragma ou da parede abdominal. Os tumores do cárdia e da porção distal do estômago infiltram muitas vezes a parede do esófago terminal e do duodeno. A observação macroscópica e a palpação não servem para definir as margens quer do carcinoma gástrico inicial quer do carcinoma gástrico avançado operado, especialmente nos casos de carcinoma difuso.

Disseminação Linfática

As metástases nos gânglios linfáticos estão presentes em 90% dos carcinomas gástricos autopsiados e em 70% das peças de ressecção cirúrgica. A incidência de metástases ganglionares é maior com o aumento da invasão profunda da parede gástrica e ocorrem com igual frequência nos diferentes tipos histológicos do tumor. A

distribuição varia consoante a localização do tumor. O envolvimento dos gânglios linfáticos ao longo da pequena e grande curvatura é comum e a extensão a outras cadeias nomeadamente, ao longo da gástrica esquerda, hepática comum e artérias celíacas, é frequente. Metástases ganglionares à distância podem envolver os gânglios para-aórticos e mesentéricos. Os tumores da porção média do estômago podem dar origem a metástases nos gânglios linfáticos pancreáticos e esplénicos, e as lesões do estômago alto podem metastizar para os gânglios linfáticos do mediastino. A disseminação pelo canal torácico leva ao atingimento dos gânglios supra-claviculares esquerdos (gânglio de Troisier e Virchow).

É importante o cirurgião remover e o patologista examinar todos os gânglios linfáticos mesmo aqueles que são pequenos, aparentemente não envolvidos, pois podem apresentar metástases, devendo ter-se em conta que o prognóstico depende do número de gânglios envolvidos.

Disseminação Vascular

A invasão vascular ocorre por invasão das tributárias do sistema venoso portal e pode ocorrer na ausência de envolvimento dos gânglios linfáticos. Podendo as metástases ocorrer em qualquer órgão, são mais comuns no fígado seguindo-se o pulmão, peritoneu, glândulas supra-renais, pele, e ovários. Os carcinomas do tipo intestinal dão mais frequentemente metástases hepáticas que os carcinomas difusos que mais frequentemente envolvem o peritoneu. O envolvimento peritoneal é mais comum nos doentes jovens.

Disseminação Transperitoneal

Implantes tumorais do carcinoma do estômago são comuns no epíplon, peritônio e mesentério mas são raros no baço. O atingimento secundário dos ovários pode ser também observado. Os tumores de Krukenberg são mais frequentemente associados a carcinoma primário difuso que de tipo intestinal.

Lesões Precursoras*

(*Hamilton, S.R., et al, 2000)

Gastrite e Metaplasia Intestinal

A metaplasia intestinal e a gastrite crônica atrófica habitualmente precedem ou acompanham o adenocarcinoma de tipo intestinal, particularmente nas áreas de grande incidência. O *H. pylori* associado à gastrite é também comum, como já foi referido. A gastrite auto-imune também se associa com o aumento do risco de carcinoma. Se a gastrite persiste a atrofia gástrica ocorre seguida da metaplasia intestinal, iniciando uma série de alterações que podem resultar em neoplasia, especialmente de tipo intestinal. Existem dois grandes tipos de metaplasia intestinal: “completa”, também designada de intestino delgado (tipo I) e “incompleta” (tipo II e tipo III). Na metaplasia intestinal incompleta as mucinas gástricas são co-expressas em MUC 2. Este aspecto mostra que a metaplasia intestinal incompleta tem uma mistura de fenótipos gástrico e intestinal reflectindo um programa de diferenciação aberrante não reproduzindo o fenótipo epitelial gastrointestinal normal do adulto (Reis, C.A., et al, 1999)

Neoplasia Intraepitelial

A neoplasia intraepitelial (displasia) origina-se quer no epitélio gástrico quer no epitélio metaplásico. O adenoma de glândulas pilóricas é uma forma de neoplasia intraepitelial com origem na mucosa. Na teoria multifásica da oncogénese gástrica, a neoplasia intraepitelial, fica entre lesões de metaplasia e cancro invasor. Problemas associados com o diagnóstico de neoplasia intraepitelial gástrica incluem a distinção entre alterações regenerativas ou reactivas, associadas com inflamação activa e a distinção entre carcinoma intraepitelial invasivo.

Os casos em que se observe a ausência de todos os atributos requeridos para o diagnóstico definitivo de neoplasia intraepitelial podem ser colocados na categoria de “indefinido para neoplasia intraepitelial”.

Nas lesões planas pode não haver alterações endoscópicas mas observa-se um aspecto irregular na coloração da endoscopia. No mundo ocidental o termo *adenoma* é aplicado quando uma proliferação tem expressão macroscópica usualmente discreta, traduzindo uma protusão. Contudo, no Japão, os adenomas incluem todos os tipos (plano, elevado e deprimido). Os adenomas gástricos são menos comuns que os pólipos hiperplásicos, globalmente eles representam aproximadamente 10% dos pólipos gástricos. Eles tendem a originar-se no antro e na porção média do estômago em áreas de metaplasia intestinal. Morfologicamente os adenomas podem ser descritos como tubulares (os mais comuns), tubovilosos ou vilosos; os últimos dois têm também sido chamados de papilotubulares e papilares. Muitos têm epitélio de tipo intestinal, mas alguns têm aspecto idêntico ao das áreas foveolares da mucosa gástrica.

As lesões de neoplasia intraepitelial de baixo grau mostram uma ligeira modificação na arquitectura da mucosa, incluindo a presença de estruturas tubulares ramificadas,

projeções papilares, criptas de aspecto em serra e alterações císticas. As glândulas são revestidas por células colunares aumentadas com escassa mucina. Núcleos vesiculares homogêneos azuis e redondos ou ovóides apresentam usualmente pseudoestratificação nas zonas de proliferação localizadas na porção superficial dos tubos displásicos.

Na neoplasia intraepitelial de alto grau há um aumento da distorção arquitetural com empilhamento glandular e atípia celular proeminente. Os tubos podem ser irregulares na forma com frequentes ramificações e dobras, não havendo invasão estromal. A secreção de mucina está ausente ou é mínima. O núcleo apresenta-se pleomórfico, hipercromático, usualmente pseudoestratificado, e o nucléolo proeminente anfófilo (corando tanto com corantes ácidos como com básicos) é muito comum. O aumento de actividade proliferativa está presente ao longo de todo o epitélio.

O carcinoma é diagnosticado quando o tumor invade o córion (carcinoma intramucoso) ou através da *muscularis muscosae*. Algumas biópsias gástricas contêm áreas sugestivas de verdadeira invasão (tais como as células isoladas, estruturas em forma de glândula ou projeções papilares). O termo “suspeito de invasão” é apropriado quando os critérios histológicos para invasão são equívocos. Mais de 70% das neoplasias intraepiteliais podem progredir para a invasão. De facto, o cancro invasivo já pode estar presente em doentes que tenham neoplasia intraepitelial de alto grau. A metaplasia de tipo III correlaciona-se com o risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma.

PATOLOGIA E BIOLOGIA MOLECOLAR

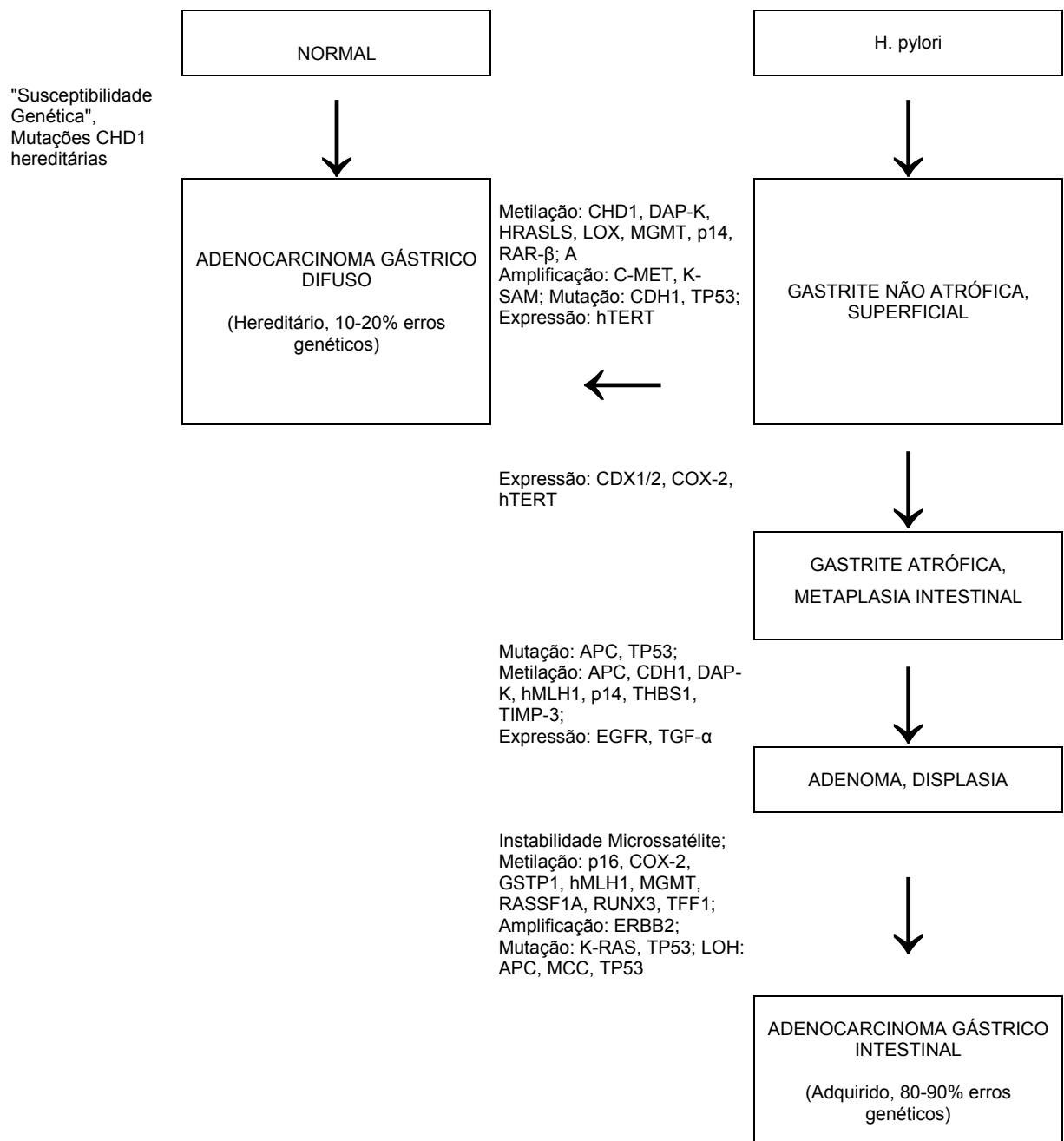
A gastrite atrófica é o maior e mais importante factor de risco para o carcinoma gástrico. Uma gastrite atrófica grave no antro e corpo (multifocal) eleva o risco de adenocarcinoma em 45-90 vezes comparado com indivíduos com estômago normal, saudável ou com indivíduos com gastrite não atrófica provocada por *H. pylori* (Sipponen, P., et al, 1985) O risco de cancro aumenta exponencialmente com o aumento do grau e extensão da gastrite atrófica, mas está apenas ligeiramente aumentado (duas vezes) em doentes com gastrite não atrófica causada pela mesma bactéria Gram negativa, quando comparado com risco de cancro em indivíduos com estômago saudável.

A morfogénese faseada, que se origina na infecção por *H. pylori* e termina com o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico - a chamada sequência de Correa -, inclui estadios sucessivos nos quais a gastrite não atrófica, gastrite atrófica, metaplasia intestinal, lesões displásicas focais precedem ou coexistem com o aparecimento da neoplasia. A via da morfogénese do adenocarcinoma que passa pela gastrite atrófica e pela metaplasia intestinal origina mais frequentemente o subtipo intestinal da classificação de Lauren, mas não é a via prevalente para o subtipo difuso, cuja condição pré-neoplásica subjacente mais comum é a gastrite não atrófica por *H. pylori*. Até 50% de todos os carcinomas gástricos surgem em estômagos onde a gastrite coexistente é não atrófica ou há ausência de lesões atróficas e metaplásicas ou estas são leves e limitadas a poucas áreas (Vaukhonen, M. et al, 2006).

Cerca de um terço dos doentes com carcinoma gástrico diagnosticado apresentam níveis séricos de pepsinogénio I (PGI) ou razão pepsinogénio I/II baixa (abaixo do nível que indica gastrite atrófica moderada a grave no corpo gástrico).

Por outro lado, também cerca de um terço dos doentes com adenocarcinoma gástrico mostram níveis séricos de PGI sugestivos de mucosa normal ou hipertrófica.

Figura 3: Sequência proposta por Vauhkonen para a patogénese do cancro gástrico



Fonte: Vauhkonen, M., Vauhkonen, H., Sipponen, P., 2006, Pathology and molecular biology of gastric cancer in Best Practice and Research Clinical Gastroenterology, vol. 20, no. 4, pp. 651-674

O modelo proposto por Vauhkonen, M., et al (2006) sugere que a gastrite atrófica e a acloridria têm menor importância no desenvolvimento do cancro gástrico difuso do que no tipo intestinal. Estes factores favorecem a colonização do estômago por bactérias e fungos que podem produzir carcinogénios.

Aproximadamente 20-30% de todos os carcinomas gástricos nos países ocidentais ocorrem em estômagos cuja mucosa tem uma aparência normal e saudável ao exame microscópico. Supõe-se que alguns erros genéticos herdados possam ser a causa destas neoplasias que surgem em idades precoces, tendendo a acumular-se nas mesmas famílias e ocorrendo frequentemente no corpo gástrico.

Contudo também os carcinomas gástricos do tipo difuso, em geral, tendem a surgir em idades mais precoces, mostrando algum predomínio no corpo e fundo, ao contrário dos tumores de tipo intestinal que prevalecem no antro e áreas angulares. Os tumores de tipo difuso ainda se caracterizam por ter igual frequência em ambos os sexos e pela sua incidência e prevalência específica por idade aumentarem mais ligeiramente do que os tumores de tipo intestinal (Vauhkonen, M., et al, 2006) O predomínio no sexo masculino é uma característica quase unicamente exclusiva dos carcinomas do tipo intestinal (Sipponen, P., et al, 2002). Esta razão homem/mulher na incidência do cancro gástrico é semelhante por todo o mundo e manteve-se estável e imutável ao longo das décadas.

No que diz respeito à idade, a razão homem/mulher não é constante, formando uma curva em forma de sino, no qual o ponto máximo é por volta dos 60 anos (este fenómeno também é semelhante em toda a população mundial). A distribuição mundial e ubiquidade do *H. pylori* encaixa-se no critério como um factor universal comum para a patogénese do carcinoma gástrico.

Adicionalmente, a incidência de ambos os principais subtipos de neoplasia do estômago, tem decrescido proporcionalmente, acompanhando a diminuição geral da incidência desta neoplasia, que por sua vez é também paralela à diminuição do número de novos casos de infecção por *H. pylori*. Este facto pode explicar a estabilidade da razão homem/mulher na incidência do cancro. Esta conclusão implica que ambos os tipos histológicos de adenocarcinoma estejam relacionados com a infecção por *H. pylori*, apesar da sua patogénese após a sua aquisição ser marcadamente diferente (Vauhkonen, M., et al, 2006)

Patologia Molecular do Adenocarcinoma Gástrico

Várias etapas moleculares e reguladoras têm vindo a ser estudadas incluindo as de regulação do ciclo celular, reparação do DNA, adesão celular, angiogénese, apoptose e remodelação da matriz. As principais alterações genéticas são a activação de oncogenes e a inactivação de genes supressores tumorais por mecanismos genéticos e epigenéticos.

Em geral, existem heterogeneidade significativa na expressão dos marcadores moleculares, mesmo entre carcinomas gástricos com morfologia histopatológica aparentemente idêntica. Isto é também verdade para as mucosas aparentemente saudáveis e para lesões com morfologia semelhante que possam deferir em termos de patologia molecular (Vauhkonen, M., et al, 2006)

Mutações na Linha Germinativa

Carcinomas gástricos familiares que representam 1-3% de todos os tumores do estômago, incluem os subtipos intestinal, misto e difuso. O tipo difuso ocorre

principalmente em adultos com idade inferior a 40 anos, com traço hereditário dominante (Guilford, P., et al, 1998). A inativação no gene que codifica a proteína de adesão celular E-caderina, é encontrada em cerca de um terço dos casos de tipo difuso e raramente no subtipo misto de adenocarcinoma gástrico familiar (Keller, G., et al, 2004; Oliveira, C., et al, 2002; Guilford, P., et al, 1998).

As raras mutações nos genes TP53 e C-MET têm sido considerados factores predisponentes para o cancro gástrico difuso hereditário (Keller, G., et al, 2004; Kim, I.J., et al, 2003)

Expressão Genética

Hesegawa, S., et al (2002) relataram a supra-regulação de genes envolvidos na transdução de sinal, coagulação sanguínea e transcrição de genes e a subregulação de genes que contribuem para o metabolismo energético e função de barreira e de absorção das células epiteliais. Boussioutas, A., et al (2003) concluíram, no que diz respeito ao subtipo intestinal, que os genes supra-regulados mediavam a proliferação celular, incluindo genes activos no controlo do ciclo celular, replicação do DNA e arranjo dos cromossomas, enquanto que genes associados a diferenciação epitelial eram subregulados. Hippo, Y., et al (2002) observaram, no subtipo intestinal, a supra-expressão de enzimas intestinais e da molécula de adesão celular L1-caderina, enquanto que o estudo de Lee, S., et al (2002) realçou o aumento dos genes α -II espectrina (relacionado com a apoptose), subunidade β da Na/K-ATPase e KIAA0111 no mesmo subtipo do adenocarcinoma.

Em contraste, no subtipo difuso as alterações genéticas registaram-se nos genes dos componentes extracelulares da matriz (como colagénios, proteoglicanos ou metaloproteinases), músculo liso e moléculas de adesão celular, sugerindo

alterações na interacção entre as células epiteliais e o seu estroma extracelular (Boussioutas, A., et al, 2003). Neste subtipo foi também observada a sub-regulação das moléculas de adesão celular E-caderina, ocludina e proteínas relacionada com a actina (Boussioutas, A., et al, 2003).

Foram ainda relatadas variantes da molécula de adesão celular CD44, com possível associação à invasão tumoral e metastização. Este padrão foi encontrado em 66,7% dos carcinomas de tipo intestinal e em 90,9% dos de tipo difuso (Tahara, E., 2004).

Mutações Genéticas

As mutações genéticas, isto é, a substituição, inserção ou deleção de um pequeno número de pares de base podem levar a activação de oncogenes (ex: K-RAS) ou à inactivação de genes supressores tumorais (ex: TP53 e APC).

Em geral, no carcinoma gástrico, o número de genes nos quais são encontrados frequentemente mutações, é pequeno. O TP53 é frequentemente inativado por mutações pontuais aleatórias em cerca de metade dos cancros gástricos avançados, com maior incidência no subtipo intestinal (Fiocca, R., et al, 2001). Mutações no gene de K-RAS foram descritas em 8-19% dos carcinomas gástricos, surgindo principalmente no subtipo intestinal, tal como revisto por Weiner, M., et al (2001) e Fiocca, R., et al (2001).

Existe um subgrupo de mutações ligadas para silenciar o gene reparador de DNA, O metilguanilmetiltransferase (MGMT), que demonstrou conduzir a um aumento das mutações em K-RAS tanto no subtipo intestinal como no difuso (Park, T.J., et al, 2001; Esteller, M., et al, 2004)

Mutações no gene da polipose adenomatosa (APC) registaram-se em 3-44% dos casos de carcinoma gástrico, sobrevivendo predominantemente no subtipo intestinal (Lee, J.H., et al, 2002; Wang, J.Y., et al, 2004)

Mutações do gene CDH1 foram descobertas em 28-56% dos tumores gástricos de subtipo difuso avançado, estando ausente dos tumores de subtipo intestinal (Ascaño, J.J., et al, 2001); já as mutações no gene β -catenina foram relatadas quase exclusivamente neste último subtipo (26,9%), como relatado por Park, W.S. et al (1999).

Em conclusão, com exceção do gene TP53, nenhuma mutação genética ocorre regularmente em ambos os subtipos histológicos do carcinoma gástrico.

Alterações no Número de Cópias de DNA

Alterações no número de cópias do DNA (amplificação, ganhos ou perdas) são comuns nas neoplasias do estômago.

O aumento do número de cópias de uma sequência carcinogénica leva à sua activação, enquanto perdas de uma sequência de supressão tumoral podem conduzir ao impedimento da sua função. Os oncogenes relacionados com o cancro do estômago que se sabe serem supra-regulados pela amplificação de DNA, incluem ERBB2, K-SAM e C-MET e os genes supressores tumorais subregulados por perda de número de cópias de DNA são p16INK, APC, TP53, tal como foi revisto por Tahara, E., et al (2004).

O ERBB2 está amplificado especificamente nos tumores de subtipo intestinal (33%) (Kameda, T., et al, 1990), enquanto o K-SAM e o C-MET estão amplificados nos carcinomas de subtipo difuso (30-52%) (Wu, M.S., et al, 1997).

Existem muitas outras aberrações genómicas adicionais que parecem não específicas e que não seguem uma via consistente na progressão do cancro gástrico (Tahara, E., et al, 2004).

Alterações microssatélites

Os microssatélites são extensões de DNA nos quais um motivo curto (1-5 nucleótidos) é repetido várias vezes. A instabilidade microssatélite reflecte um ganho ou uma perda de unidade de repetição num alelo microssatélite de linhagem germinativa, indicando a expansão clonal típica de uma neoplasia.

A instabilidade microssatélite pode ser encontrada em ambos os subtipos de adenocarcinoma, sendo mais frequente nos de subtipo intestinal. (Mercer, D.W., et al, 2005)

A instabilidade microssatélite é caracterizada pelos novos alelos microssatélites que podem ser classificados como de alto nível ou de baixo nível ou em microssatélite estável, de acordo com a frequência de mutações.

O fenótipo de baixo nível foi associado aos carcinomas de subtipo intestinal e ao fenótipo de perda de heterozigidade (*loss of heterozigosity – LOH*) (Fang, D.C., et al, 1999; Vaukhonen, M., et al, 2005)

A perda de heterozigidade (LOH) é o processo que compreende a conversão do estado heterozigoto para homozigoto em função da perda de um dos alelos (César, A.C.G, et al, 2002).

O fenótipo de microssatélite estável (erro de replicação negativo) é mais frequentemente encontrado no subtipo difuso do que intestinal (Fang, D.C., et al, 1999; Vaukhonen, M., et al, 2005)

Nos carcinomas gástricos primários, a instabilidade microssatélite de alto nível é devida à deficiente reparação dos erros de replicação do DNA e causa principalmente pela inativação do hMLH1 (até 90%) pelo promotor de hipermetilação. Foi também registada uma fracção significativa (50-70%) da instabilidade microssatélite de baixo nível com hipermetilação do promotor do gene hMLH1 (Fleischer, A.S., et al, 1999).

A frequente ocorrência de LOH num tumor tem sido apontada como indicativa de instabilidade cromossómica (Choi, S.W., et al, 2000; Lengauer, C., et al, 1998).

A LOH é observada como perda de outro alelo microssatélite mas não indica necessariamente perda de DNA. O aparecimento desta característica parece indicar um segundo ataque inactivador de um gene supressor tumoral, caracterizando a chamada via supressora da carcinogénese (Lengauer, C., et al, 1998; Thiagalingam, S., et al, 2002).

A LOH pode ser detectada em até 8% dos tumores com aumento da frequência à medida que há progressão do carcinoma inicial para o mais avançado (Choi, S.W., et al, 2000).

Em conclusão, no que concerne à abordagem por microssatélites, o carcinoma de tipo intestinal parece compreender mais mutações relacionadas com erros de replicação do que o tipo difuso.

Os carcinomas gástricos podem ser classificados em fenótipos mutantes (instabilidade microssatélite de alto nível) ou supressores (LOH), tal como revisto por Tahara, E., et al (2004) e são considerados mutuamente exclusivos (Lengauer, C., et al, 1998) O carcinoma intestinal inclui mais fenótipos mutantes (26%) que o tipo difuso (5%) (Toyota, M., et al, 1999).

Mutações Epigenéticas

As alterações epigenéticas que levam a regulação deficiente da expressão genética podem contribuir para uma transformação maligna (Bird, A.P., 1986)

A metilação do padrão de DNA parece alterada durante a carcinogénese, o que resulta no silenciamento dos genes supressores tumorais através da hipermetilação das ilhas promotoras CpG (Esteller, M., et al, 2002; Herman, J.G., et al, 2003)

Em alguns casos a hipermetilação do promotor leva a activação do gene tal como demonstrado para o gene humano da transcriptase reversa da telomerase (hTERT), cuja actividade está aumentada, como revisto por Tahara, E., et al (2004).

Em conjugação com a ilha de hipermetilação CpG ocorre uma metilação global da 5-metilcitosina nos exões e intrões, representando 30-40% do genoma das células neoplásicas. A hipometilação predispõe o genoma à perda de *imprinting*, à instabilidade cromossómica e à aneuploidia (Esteller, M., et al, 2002).

O *imprinting* genómico é um tipo de herança epigenética na qual os alelos de determinado gene são expressos de forma diferente dependendo de que progenitor foram herdados. Ultimamente um crescente número de genes imprintados tem sido identificados e acredita-se que possam existir mais de cem. A maioria desses genes apresentam elementos reguladores da sua expressão, que desempenham uma importante função no desenvolvimento e a sua desregulação conduz a alterações no desenvolvimento embrionário, doenças hereditárias e a carcinogénese.

A perda de *imprinting* e a subsequente hiperexpressão do gene do factor de crescimento semelhante à insulina (IGF2) tem sido relatada mais frequentemente associada ao carcinoma difuso (53,3%) do que ao intestinal (14,3%) (Wu, M.S., et al, 1997)

Um número crescente de genes tem vindo a ser descrito como sendo inactivado por hipermetilação em numerosas vias envolvendo o controlo do ciclo celular, a reparação do DNA, a adesão celular, apoptose e angiogénese, como revisto por Esteller e Herman (2002) e por Esteller, M., et al (2001).

Em geral, o carcinoma gástrico mostra uma taxa de hipermetilação significativamente maior que a mucosa de indivíduos com estômago saudável (Hong, S.H., et al, 2005).

Os dados actuais sobre as mutações epigenéticas sugerem que muita, senão a maioria, da diminuição ou perda de expressão genética pode ser explicada pela hipermetilação do promotor.

Condições Pré-Cancerosas

Expressão genética

CDX-1 e CDX-2 controlam a proliferação e diferenciação das células epiteliais e juntamente com a mucina intestinal (MUC2) sincronicamente expressa (Mutoh, H., et al, 2004), servem de marcadores imunohistoquímicos para a metaplasia intestinal (Bai, Y.Q., et al, 2002; Mizoshita, T., et al, 2001; Almeida, R., et al, 2003)

CDX2 está presente nos adenomas gástricos e a sua expressão aberrante pode ser vista tanto nos carcinomas de tipo difuso (61,5%) como nos de tipo intestinal (97%) em maior associação a este ultimo subtipo. Várias proteínas são hiperexpressas em condições pré-malignas: COX-2 na gastrite por *H. pylori* e metaplasia intestinal (Sung, J.J., et al, 2000), TP53 (Fenoglio-Preiser, C.M., et al, 2003) e factor de crescimento transformador α (TFG α), receptor do factor de crescimento epidérmico

(EGFR) na metaplasia intestinal (Filipe, M.I., et al, 1995) e as ciclinas E e D2 na displasia (Sun, Y., et al, 2005).

A supra-expressão de C-MET é detectada em cerca de 50% dos casos de metaplasia intestinal, adenomas e displasia (Sun, Y., et al, 2005).

Mutações

Em comparação com carcinomas gástricos, o número de genes mutados nas lesões pré-malignas é pequeno. Foram relatadas por Tahara, E., et al (2004) e Gologan, A., et al (2005) frequências de mutações nos genes TP53, APC e K-RAS que variavam entre 0-63%, 4-60% e 10-18% respectivamente. Mutações no gene APC foram encontrados em 20-76% dos adenomas ou displasias planas mas em apenas 1-4% dos adenocarcinomas, sugerindo que esta mutação nas lesões pré-cancerosas não é crítica para a carcinogénese gástrica.

Alterações Microssatélites

A instabilidade microssatelite foi descrita na gastrite crónica, independentemente da infecção por *H. pylori*, associada a adenomas ou adenocarcinomas, o que sugere que a instabilidade microssatelite é um acontecimento da carcinogénese precoce (Kashiwagi, K., et al, 2000)

É um achado comum na metaplasia intestinal que ocorre em até 40% das lesões do estômago com ou sem cancro. Também ocorre em adenomas com a mesma frequência (Ming, S.C., 1998)

A ocorrência da LOH na gastrite e metaplasia intestinal foi revista por Tahara e Gologan et al. A elevada taxa de LOH em braços cromossómicos específicos do carcinoma gástrico (até 45%), quando comparada com aquela que ocorre em

adenomas (<10%), sugere que a sequência específica de adenoma para carcinoma não é a principal via na carcinogênese (Tamura, G., et al, 1996)

A mutação e/ou LOH do gene APC está associada a formação de adenomas e displasia, mas o seu papel parece limitado na progressão para adenocarcinoma gástrico. A inativação do TP53 devido à LOH tem sido observada em 0-14% das metaplasias intestinais e em 0-22% dos adenomas (Fenoglio-Preiser, C.M., et al, 2003).

Alterações Epigenéticas

Estudos recentes mostram que o aumento da taxa de hipermetilação do promotor está associada com a progressão histopatológica de gastrite para metaplasia intestinal e adenoma e, por fim, adenocarcinoma gástrico, como revisado por Kim, T.Y., et al (2004) e por Choi, I.S, et al (2005). A metilação do gene p16 foi descrita em 7% das metaplasias intestinais, 18% dos adenomas e em 29% das displasias/adenomas associadas a adenocarcinoma e em 44% dos adenocarcinomas. Estes resultados sugerem um papel ativo da metilação do p16 na carcinogênese da neoplasia gástrica (Lee, J.H., et al, 2004).

Kang, G.H., et al (2003) conseguiram agrupar um conjunto de 12 genes em 5 categorias baseadas na sua frequência de metilação, ao longo da progressão multifaseada da carcinogênese gástrica:

1. Genes primariamente metilados (GSTP1, RASSF1 A)
2. Genes com pequena metilação nos estádios pré-amlignos, mas que aumenta na fase de adenocarcinoma gástrico (COX-2, hMLH1 e p16)
3. Genes com metilação constantemente baixa (MGMT)
4. Genes com metilação constantemente alta (APC, CDH1)

5. Genes com taxas de metilação progressivamente crescente culminando em adenocarcinoma gástrico (DAP-K, p14, THBS1 e TIMP-3)

Estes resultados, mostram uma susceptibilidade à metilação gene-específica e relacionada com a idade, que ocorre precocemente e aumenta progressivamente, manifestando-se como hipermetilação na fase de adenocarcinoma gástrico (Lee, J.H., et al, 2004).

A metilação de alguns genes na lesões pre-cancerosas (ex: p16, hMLH1, COX-2 e RUNX3) pode servir de biomarcador para um risco aumentado de transformação maligna.

Tabela 6: Alterações genéticas mais frequentes no carcinoma gástrico

Genes	Anormalidades	Frequência (%)			Características de estadiamento tumoral normalmente associadas/ comportamento biológico tumoral/ prognóstico
		Subtipo Intestinal	(a)	Subtipo Difuso	
c-met	Amplificação/hiperexpressão	20		40	Correlação com a invasão tumoral / metastases ganglionares / mau prognóstico
K-sam	Amplificação/hiperexpressão			35	Correlação com estadio tumoral avançado / mau prognóstico
c-erbB2	Amplificação/hiperexpressão	10-15			Correlação com estadio tumoral avançado / metastização ganglionar, metastização hepática / mau prognóstico
K-ras	Mutação				?
c-myc	Amplificação/hiperexpressão	baixa incidência	40-45		Correlação com mau curso clínico / predictor de agressividade
TP53	LOH/mutação/hipermetilação		25-40		Correlação com a taxa de proliferação / metastização ganglionar / diminuição da sobrevida
APC	Mutação	50			?
RARB	Hipermetilação/sub-expressão	60-65			?

Bcl-2	LOH/hiperexpressão		12-35		Correlação negativa da sua expressão com a profundidade da invasão tumoral / metastização ganglionar e sobrevida
RUNX3	Delecção hemizigótica/hipermetilação/perda de expressão		45-65		?
PTEN	LOH/mutação		?		Correlação com estadio tumoral avançado / metastização ganglionar, metastização hepática / mau prognóstico
E-caderina (CDH1)	LOH/mutação/hipermetilação/sub-expressão			20-90	Correlação da sub-expressão com a capacidade metástica do tumor e mau prognóstico
Ciclina E	Amplificação/hiperexpressão		15-20		Correlação com a agressividade da doença e metastização ganglionar
p-27	Sub-expressão		40-50		Correlação com estadio tumoral avançado / profundidade da invasão / metastização ganglionar
p-16	Sub-expressão		12-30		Correlação com a invasão tumoral / metastização
Genes reparadores de DNA/MSI	Mutação/hipermetilação/sub-expressão		15-35		Correlação com o aumento da idade / baixa prevalência de metástases ganglionares / sobrevida prolongada

(a) os estudos publicados apresentam dados discrepantes. Apresentam-se os dados mais frequentes descritos na literatura.

Fonte: Panani, A.D., 2008, Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: Clinical implications, Cancer Letters, pp.1-17

Factores Genéticos do Hospedeiro

Estudos de associação baseados na população são muito úteis para examinar o papel de genes em doenças multifactoriais comuns que tenham uma forte componente ambiental (Risch, N.J., 2000).

Estes estudos de associação frequentemente estimam o risco de desenvolvimento de uma certa doença em portadores e não portadores de um polimorfismo genético específico.

A maioria dos polimorfismos estudados são polimorfismos isolados do nucleótido que ocorre com uma frequência $\geq 1\%$ na população normal (em oposição às mutações que ocorrem com frequência $<1\%$). Os haplotipos são uma combinação de alelos herdados como uma unidade em diferentes marcadores localizados no mesmo cromossoma (El-Omar, E.M., 2006)

A inflamação crónica causada pelo *H. pylori* é mediada por um conjunto de citocinas pró e anti-inflamatórias. Os polimorfismos genéticos influenciam directamente a variação inter-individual da magnitude de resposta das citocinas o que, em ultima análise, contribui para a apresentação final da patologia (Kuipers, E.J., et al, 1995).

O gene IL1B codifica a IL-1, uma potente citocina pró-inflamatória e um potente inibidor da secreção de ácido gástrico tendo um papel major na iniciação e amplificação da resposta inflamatória à infecção por *H. pylori* (Figueiredo, C., et al, 2002)

A interleucina 1 β (IL-1 β) é um agente endógeno que se encontra hiper-regulado na presença do *H. pylori* causando um efeito pró-inflamatório, sendo ao mesmo tempo o mais potente inibidor da secreção ácido gástrico conhecido (El-Omar, E.M., 2001)

Os polimorfismos do gene de IL aumentam o risco de cancro gástrico e dos seus percursos na presença de *H. pylori* (El-Omar, E.M., et al, 2000)

Vários polimorfismos dialélicos têm sido descritos para este gene, dois na região promotora nas posições -511 e -31, representando uma transição de uma citosina (C) para uma timina (T) e T para C, respectivamente. Vários estudos têm mostrado desequilíbrio de ligação entre o IL-1B -511T e IL-1 -31C (Ando, T., et al, 2006) associados ao aumento da produção de IL-1 β (Rad, R., et al, 2004)

O gene IL1RN codifica o receptor antagonista da IL-1 β (IL-1ra) uma citocina anti-inflamatória que compete com a ligação ao receptor da IL-1 β , modulando desta forma os efeitos potenciais de dano desta citocina.

O gene ILRN tem número variável de repetições em *tandem* (VNTR, *variable number of tandem repeats*) no intrão 2 resultando num alelo curto (IL-1RN*2, com 2 repetições) ou um alelo longo (IL-1RN*L, com 3 a 6 repetições). O alelo IL-1RN*2 é associado com o aumento da produção de IL- β , devido a diminuição de IL-1ra e consequentemente aumento no rácio IL-1 β /IL-1ra. Indivíduos com estes alelos podem sofrer de um aumento da produção gástrica da IL-1 β , levando a uma inflamação severa e permanente, gastrite atrófica, hipocloridria e por fim ao desenvolvimento de carcinoma gástrico (Smith, M.G., et al, 2006; Figueiredo, C., et al, 2002)

Os genes pro-inflamatórios aumentam o risco de progressão para adenocarcinoma em ambos os subtipos de carcinoma (intestinal e difuso), no entanto essa elevação do risco é limitada para os carcinomas de localização não-cardia – o marcador IL-1 não representa um risco adicional para o adenocarcinoma do cardia, adenocarcinoma do esófago ou para o carcinoma esofágico de células escamosas. Adicionalmente, alguns dados sugerem que os genótipos pro-inflamatórios IL-1 β são protectores contra o desenvolvimento de esofagite erosiva e não erosiva, o que mais uma vez sugere a actuação pela redução da acidez gástrica e pela indução de atrofia (Ando, T., et al, 2006; Queiroz, D.M., et al, 2004)

Machado, J.C., et al (2001) relataram que o efeito combinado dos genótipos pro-inflamatórios IL-1 e os factores de virulência bacteriana do *H. pylori* (positividade CagA, VacA s i e VacA m i) aumenta a probabilidade de desenvolvimento de cancro gástrico.

Os genótipos pro-inflamatórios do factor de necrose tumoral α (TNF A) e IL-10 também foram reconhecidos como factores de risco independentes para o carcinoma gástrico não –cardia (El-Omar, E.M., et al, 2003).

O TNF α é outra citocina pro-inflamatória produzida na mucosa gástrica em resposta à infecção por *H. pylori*, tendo também um efeito inibidor da secreção ácida do estômago, porém muito mais fraco do que o IL-1.

O TNF- α tem um papel crucial na defesa do hospedeiro contra a infecção, mas uma alta concentração deste pode causar patologias severas. Vários estudos relacionaram os polimorfismos do TNF como um potencial determinante da susceptibilidade à doença (Yea, S.S, et al, 2001). Vários polimorfismos na zona promotora do TNF A têm sido descritos, a maioria dos quais são funcionalmente silenciosos. As alterações mais comuns são a transição de uma guanina (G) por uma adenina (A) na posição -308 e -238, influenciando a concentração de TNF α (Yea, S.S., et al, 2001). Portadores do alelo A pro-inflamatório têm *odds ratio* para cancro gástrico não-cardia aumentada para 2,2 (El-Omar, E.M., 2006).

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória que sub-regula IL-1 β , TNF α , interferão- γ e outras citocinas pró-inflamatorias. O deficit relativo de IL-10 pode resultar numa resposta hiper inflamatória conduzida pelos linfócitos T_{helper-1} na lesão provocada pelo *H. pylori* na mucosa gástrica (El-Omar, E.M., 2006).

O efeito de se ser portador de um numero crescente de genótipos pro-inflamatórios (IL-1 β , IL-1 RN, IL-10 e TNF α) resulta num risco acrescido de carcinoma gástrico, de tal forma que a presença de 3 ou 4 destes polimorfismos aumenta a *odds ratio* para adenocarcinoma em 27 vezes (El-Omar, E.M., et al, 2003).

O facto de que o *H. pylori* seja um pré-requisito para a associação destes polimorfismos com a malignidade demonstra que nesta situação, a inflamação conduz, sem dúvida, à carcinogénese.

Outra citocina que é importante na patogénese do carcinoma gástrico é a IL-8 na medida em que tem uma função quimioattractiva potente para neutrófilos e linfócitos. Tem também efeito na proliferação celular, migração e angiogénese tumoral. O seu gene tem um promotor de polimorfismo bem estabelecido na posição 251 (IL-8-251 T>A). O alelo A está associado com o aumento da produção da interleucina 8 na mucosa gástrica infectada por *H. pylori*. (Smith, M.G., et al, 2004).

Os polimorfismos genéticos das citocinas da resposta imune adaptativa desempenham um importante papel no desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico induzido por *H. pylori*.

No entanto, a infecção por esta bactéria Gram negativa é inicialmente abordada pelo sistema de resposta imune inato e é de considerar que existam polimorfismos nos genes deste sistema que possam afectar a magnitude e direcção da resposta produzida pelo hospedeiro.

O toll-like receptor 4 (TLR4), receptor de lipopolissacarídeos, foi inicialmente identificado como um receptor epitelial de sinal para o *H. pylori* (Su, B., et al, 2003). O TLR4 pertence a uma família de receptores padrão de reconhecimento, da qual fazem parte 11 membros, que activam vias sinalizadoras pró-inflamatórias em resposta a microorganismos ou padrões moleculares associados a patogénios (Pasare, C., et al, 2005), podendo ocorrer a das vias dos factores NF- κ B e MAP cinase (Takeda, K., et al, 2005).

Arbour, N.C., et al (2000) descreveram um polimorfismo funcional no gene do TLR4, que resulta na substituição de um resíduo de ácido aspártico (A) por um de glicina

(G) no aminoácido 299 e na alteração do domínio extracelular do receptor TLR4. Isto torna este transportador incapaz de responder à activação dos lipopolissacarídeos, quer por perturbação do transporte através membrana celular, quer por impedimento da ligação de proteínas ou de outros ligantes. A mutação tem sido associada com uma variedade de condições inflamatórias e infecciosas, incluindo aterosclerose, enfarte do miocárdio, doenças inflamatórias intestinais e choque séptico, tal como revisto por El-Omar, E.M. (2006). O mesmo investigador colocou a hipótese de que o polimorfismo A>G do TLR4 pudesse estar associado a um fenótipo inflamatório crónico, exagerado e destrutivo, em doentes infectados por *H. pylori*. Este fenótipo seria caracterizado por atrofia gástrica e hipocloridria, as pedras biliares para o aumento do risco de cancro gástrico, o que foi confirmado num estudo de caso-controlo populacional (El-Omar, E.M., 2006)

A presença simultânea de *H. pylori* e de outras bactérias associa-se a um aumento significativo do risco de gastrite atrófica e ao aumento dos níveis circulantes de IL-1 β e IL-8.

Actualmente propõe-se que os indivíduos com uma constituição genética pró-inflamatória baseada na combinação de genes marcadores de citocinas (ex: IL-1 β , IL-8, IL-10 e TNF α) e resposta imune inata (ex: TLR4) respondam à infecção por *H. pylori* criando um ambiente gástrico cronicamente inflamado e com diminuição da acidez. Este ambiente conduz ao crescimento de outras bactérias no meio gástrico, levando a uma inflamação sustentada e ao stress oxidativo e tóxico. As pessoas com estes polimorfismos pró-inflamatórios podem responder da mesma forma exagerada a outras bactérias que não o *H. pylori*, mantendo, dessa forma, o estímulo pró-neoplásico. Isto poderá ser a razão pela qual o *H. pylori* não é necessário nas fases

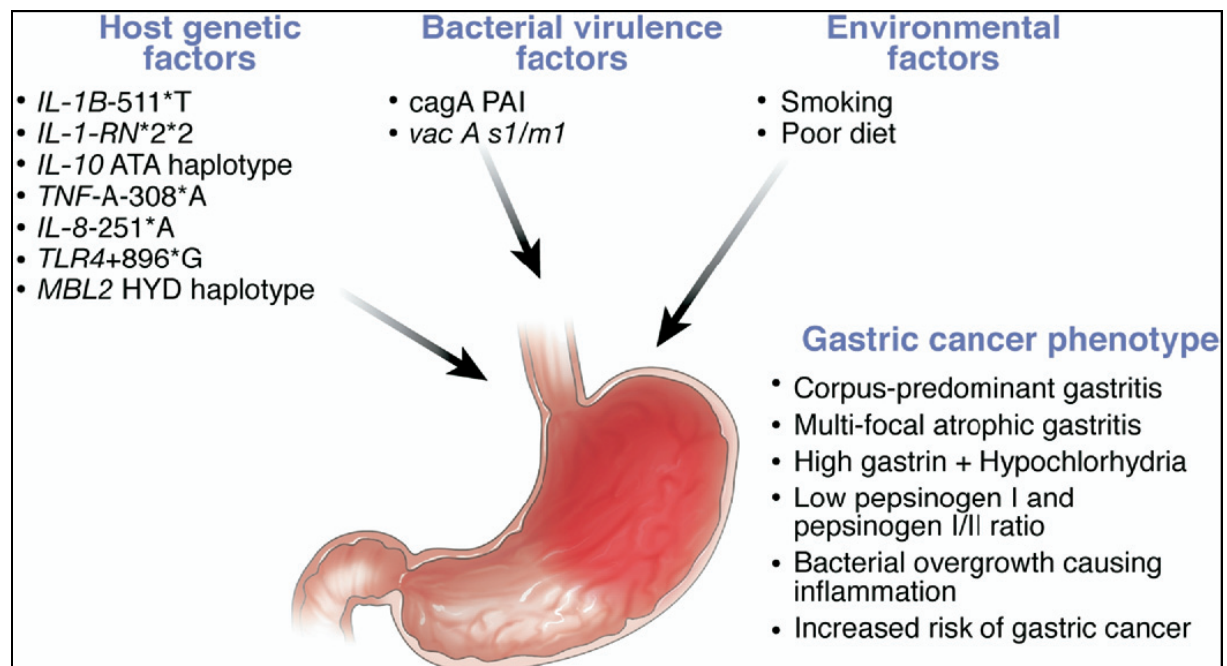
mais tardias da carcinogênese gástrica, estando muitas vezes ausente do tecido tumoral (El-Omar, E.M., 2006)

Vários estudos têm analisado o papel dos alelos HLA classe I e II no carcinoma gástrico, em populações caucasianas e não-caucasianas. Lee, J.E., et al (1996) descobriram que o alelo DQB1*0301 do HLA classe II foi mais comum em doentes caucasianos com adenocarcinoma gástrico, comparando com controles sem neoplasia. O mecanismo de ligação entre o HLA-DQB1 * 0301 e o adenocarcinoma gástrico não é claro, mas parece ser independente do aumento da susceptibilidade à infecção por *H. pylori*. Azuma, T., et al (1998) relataram que a frequência do alelo DQA1 * 0102 foi significativamente inferior nos indivíduos infectados por *H. pylori* com gastrite atrófica, quando comparados com doentes infectados mas sem atrofia e com indivíduos não infectados. Além disso, a frequência do alelo DQA1*0102 também foi significativamente menor nos doentes infectados com adenocarcinoma gástrico de subtipo intestinal, comparativamente com todos os controles (infectados e não infectados). Estes investigadores concluíram que o alelo HLA DQA1*0102 foi protector contra a atrofia gástrica e contra adenocarcinoma gástrico tipo intestinal. Magnusson, P.K.E., et al (2001) estudaram o efeito do alelo HLA classe II sobre o risco de infecção por *H. pylori* e carcinoma gástrico. Estes autores confirmaram as conclusões de Azuma, T., et al, associando o alelo DQA1*0102 com diminuição do risco de infecção pelo *H. pylori*, não tendo encontrado, contudo, nenhum efeito protector sobre o risco de cancro do estômago. Neste estudo foi também demonstrado que o alelo DRB1*1601 foi significativamente associado com risco aumentado para adenocarcinoma gástrico, com um *odds ratio* de 8,7 (95% CI: 2,7-28,0). O efeito de *1601 foi mais pronunciado entre os indivíduos *H. pylori*-negativos, e da associação foi mais forte com os carcinomas de subtipo difuso, e não com o

intestinal. Curiosamente, Magnusson, P.K.E., et al, não conseguiram demonstrar qualquer associação entre câncer gástrico e o alelo DQB1 * 0301 relatado por Lee, J.E., et al (1996).

Estes estudos mostram vários problemas relativos ao estudo de doenças associadas ao HLA. O sistema HLA é altamente polimórfico, e a variação genética é muito dependente de etnicidade e herança selectiva passada. Como tal, doenças associadas ao HLA em determinados grupos étnicos, podem ser pouco relevantes para outros, simplesmente porque certos alelos podem estar sub/super-representados nestes grupos. O outro ponto relevante é a grandeza que estes estudos de associação exigem. Por se tratar de um dos sistemas genéticos mais polimórficos, é necessário que os estudos apresentem amostras populacionais na ordem dos milhares para que se possa retirar alguma associação verdadeira.

Figura: Relação entre factores genéticos do hospedeiro e factores bacterianos, num contexto ambiental na patogénese do carcinoma gástrico



Fonte: Amieva, M.R., & El-Omar, E.M., 2008, Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection, *Gastroenterology*, 134, pp. 306-323

MANIFESTAÇÕES

Tal como descreve Dinis de Freitas (2002), o carcinoma precoce do estômago costuma ser assintomático. Anorexia e perda de peso são sintomas inespecíficos sem boa correlação com o tamanho do tumor. Saciedade precoce (particularmente com a linite plástica), distensão, disfagia, angústia epigástrica ou dor em queimadura epigástrica mais intensa podem ser sintomas tardios. O vômito é frequentemente uma manifestação mais tardia que pode ser causada por obstrução pilórica mas que pode ocorrer com outros níveis de obstrução. O vômito ocorre também sem obstrução e pode ser secundário ao distúrbio da motilidade produzida por uma massa fixa na parede. A dor é semelhante aquela da úlcera péptica em cerca de um quarto dos pacientes, particularmente quando o tumor ulcera. Na maioria dos pacientes, porém, em geral a dor ocorre após o acto de comer e não é aliviada por alimentos ou antiácidos. A dor lancinante que irradia para o dorso pode indicar a penetração do tumor no pâncreas.

A disfagia pode ocorrer com lesões mais proximais, sobretudo quando invadiram a área ao redor da junção esofagogástrica ou se propagaram através da submucosa até ao esôfago, o que é comum nas lesões fúndicas. Fraqueza e fadiga causada pela perda crônica de sangue oculto são comuns, porém sangramento maciço agudo e hematêmese são raros. Angina de peito, insuficiência cardíaca congestiva e, raramente, isquemia cerebral podem ocorrer por causa da anemia. A perfuração ocorre numa percentagem muito pequena de pacientes e pode simular uma úlcera péptica. Quando o tumor metastiza, os sintomas adicionais podem incluir icterícia ou dor no hipocôndrio direito em virtude das metástases hepáticas, tosse devido às metástases pulmonares, soluços e desconforto abdominal vago e distensão em consequência da invasão peritoneal e da ascite.

O exame físico durante os estádios iniciais do carcinoma gástrico pode ser completamente normal. A seguir podem ocorrer redução ponderal e anemia. Com a disseminação do tumor, pode-se encontrar hepatomegalia devida às metástases, icterícia ou ascite. Esplenomegalia pode ocorrer se for invadida a veia porta ou esplênica. Existe uma massa epigástrica palpável em menos da metade dos pacientes e habitualmente, porém nem sempre, indica envolvimento extenso.

Nas formas avançadas de cancro gástrico, cerca de 90% dos doentes têm extensão regional do processo e em cerca de 50% dos casos há disseminação à distância. A extensão regional pode ocorrer na junção gastroesofágica, na zona pilórica com obstrução e, como já foi referido, no envolvimento do pâncreas, baço, mesentério, cólon transversal e nódulos linfáticos regionais. A metastização ocorre em cerca de 50% dos casos para o pulmão e fígado e em 10% para o esqueleto e peritônio. Outras metastizações à distância incluem o fundo saco de Douglas (sinal de Blumer), ovário (tumor de Krukenberg), umbigo (nódulo de Sister Mary Joseph), zona axilar esquerda (nódulo de Irish), região supraclavicular (nódulo de Virchow) e cérebro.

Vários sinais extra-gástricos podem preceder a identificação de um processo maligno subjacente (síndromes paraneoplásicas). Estes incluem tromboflebite recidivante (síndrome de Trousseau) (Sack, G.H. Jr., et al, 1977); acantose *nigricans* (lesão cutânea verrucosa, hiperpigmentada e elevada que compromete principalmente os espaços flexores do corpo) (Brown, J., et al, 1968), nefropatia membranosa (Wakashin, M., et al, 1980), anemia hemolítica (Antman, K.H., et al, 1977), sinal de Leser-Trélat (queratose seborreica) (Dantzig, P., 1973), dermatomiosite (Sakon, M., et al, 1989).

INVESTIGAÇÃO

Em doentes com carcinoma do estômago, a apresentação pode incluir sinais e sintomas como anemia, saciedade precoce, perda de peso, náuseas/vómitos e/ou hemorragia (Diniz, F., 2002)

Os doentes diagnosticados recentemente devem ser submetidos a uma história clínica completa e exame físico, Rx de tórax e endoscopia do tracto gastrointestinal. Um hemograma completo com plaquetas, análises bioquímicas séricas, estudo de coagulação e uma tomografia computadorizada também devem ser executados (ESMO, 2007)

A tomografia computadorizada pode delinear a extensão do tumor primário, bem como a presença de metastases ganglionares ou à distância. A ecografia endoscópica aumenta significativamente a precisão diagnóstica pré-operatória da profundidade do tumor (categoria T) e o estadio ganglionar (categoria N) e, apesar algum debate anterior sobre o seu uso rotineiro é, actualmente considerada essencial para a realização do estadiamento pré-operatório para uma opção de tratamento adequada (Roukos DH, et al, 2002)

ENDOSCOPIA*

(*Dinis Ribeiro, M., et al, 2003)

A utilização da endoscopia digestiva, com intuito diagnóstico, visa fundamentalmente a definição das características macroscópicas, extensão da doença e realização de biópsias que permitam o diagnóstico histológico. É um procedimento fundamental na avaliação dos indivíduos nos quais por motivos clínicos ou de rastreio possa estar indicada a observação do tubo digestivo superior, e a decisão sobre a benignidade

ou malignidade de determinada lesão. A sua sensibilidade (86-92%) e especificidade (90-93%) para a detecção de cancro gástrico é elevada (Takasu, S., et al, 1984; Nishizawa, M., et al, 1985; Okano, H., et al, 1984), especialmente se realizadas biópsias. Outra característica é o elevado valor preditivo negativo (superior a 99%).

O aspecto macroscópico das lesões gástricas permite geralmente supor da sua malignidade, bem como da sua classificação em precoce ou avançado. São geralmente considerados sinais endoscópicos de malignidade: a presença de ulceração, a irregularidade dos bordos limitantes dessa ulceração, a visualização de áreas de aspecto necrótico ou com hemorragia e áreas de diferente coloração, lesões que se apresentam vegetantes ou com protusão para o lúmen, lesões sólidas, duras ao toque (com o endoscópio ou pinça de biopsia) e a presença de pequenas nodularidades da mucosa adjacente que poderão traduzir eventual infiltração. Outros aspectos importantes, nomeadamente na definição da extensão da lesão, são a forma e a distensibilidade da cavidade gástrica.

O carcinoma gástrico pode apresentar-se endoscopicamente sob a forma avançada (classificação de Borrmann) e precoce (Japanese Gastroenterological Endoscopy Association).

Borrmann (Borrmann, R., 1926) classificou o carcinoma avançado em 4 tipos:

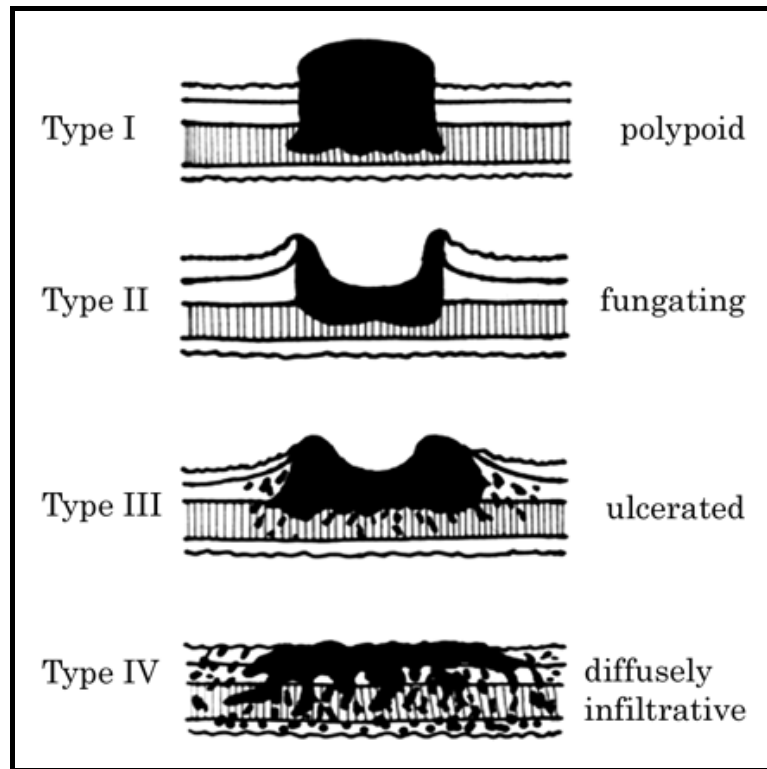
Tipo I: polipóide ou vegetante, raramente com pedículo, representa o aspecto endoscópico mais frequente dos tumores avançados (36%)

Tipo II: representa 26% dos casos, principalmente ulcerado, caracteriza-se pela base elevada em relação à mucosa circundante com margens elevadas, volumosas, edemaciadas, rígidas, não desaparecendo com a insuflação

Tipo III: apresenta-se com aspecto infiltrativo e ulcerado, surgindo em 26% do casos.

Tipo IV: surge em 7% dos casos, nos quais a lesão infiltra difusamente todo o estômago com o aspecto de linite plástica.

Figura: Classificação de Borrmann para cancro gástrico avançado



Fonte: Chen, C.Y., Hsu, J.S., Wu, D.C., 2007, Gastric Cancer: Preoperative Local Staging with 3D Multi-Detector Row CT—Correlation with Surgical and Histopathologic Results, Radiology, 242, pp. 472-482

No ocidente, as formas precoces só representam 8-20% de todos os carcinomas, enquanto que no Japão essas mesmas lesões representam 30-65% dos casos, sendo diagnosticadas particularmente no contexto de rastreio. A sua localização mais frequente é a pequena curvatura do antro (15%) e a incisura (28%) com 8% de lesões síncronas.

Os carcinomas precoces podem ser designados todos como do Tipo 0, e posteriormente subdivididos segundo a classificação Japonesa, em:

Tipo 0-I: os que se apresentam polipóides, protudentes no lúmen;

Tipo 0-II: os que se apresentam como lesões superficiais e planas; estes por seu turno podem ser:

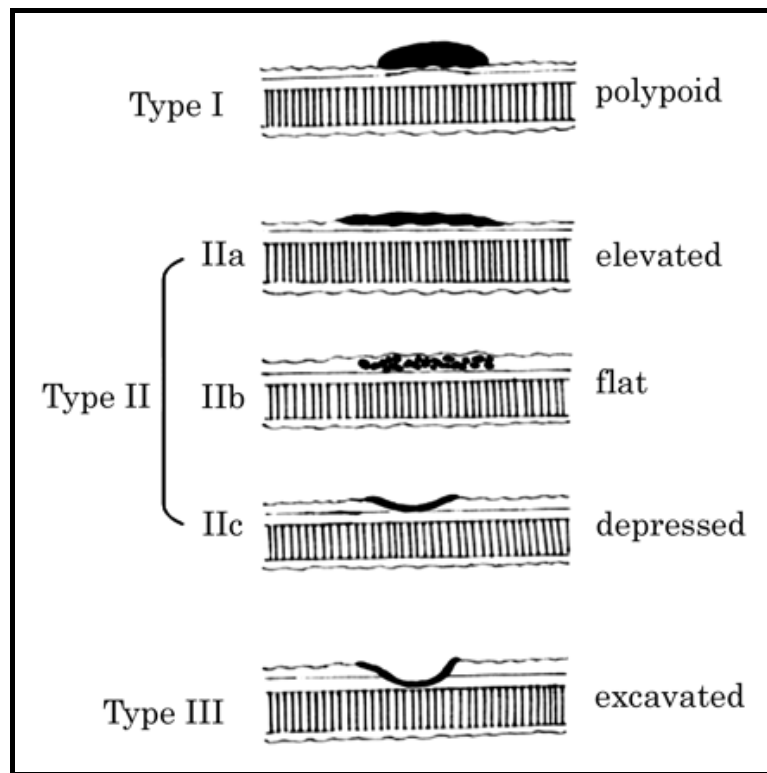
Tipo 0-II A: minimamente elevados

Tipo 0-II B: verdadeiramente planos apresentando-se como ligeiras descolorações ou áreas de eritema irregular

Tipo 0-II C: ligeiramente deprimidos. São os mais frequentes, 75% de todos os EGC

Tipo 0-III: apresentam-se como lesões escavadas e ulceradas.

Figura 6: Classificação japonesa dos carcinomas precoces



Fonte: Chen, C.Y., Hsu, J.S., Wu, D.C., 2007, Gastric Cancer: Preoperative Local Staging with 3D Multi-Detector Row CT—Correlation with Surgical and Histopathologic Results, Radiology, 242, pp. 472-482

A realização de biópsias deve incidir sobre as lesões endoscopicamente identificadas. A quantidade de tecido colhido (Danesh, B.J., et al, 1985) depende do

tamanho da pinça e da força aplicada, do número de biópsia, e da localização, influenciando directamente a validade diagnóstica do material recolhido.

Em geral, as áreas marginais da lesão, normalmente de aspecto proliferativo (Hatfield, A.R.W., et al, 1975), são aquelas de maior probabilidade de identificar a lesão. Igualmente a realização de biópsias em área limite e tecido saudável, e na base da ulceração (se existir) aumentarão a validade diagnóstica (Lin, H.J., et al, 1989). Habitualmente são sugeridas 7 ou mais biópsias (Graham, D.Y., et al, 1982), não sendo consensual que a utilização de escovagem com vista a obtenção de material para citologia aumente a acuidade global do exame. A citologia ficará, assim, reservada às situações em que não é possível, ou é difícil, realizar biópsias, como, por exemplo, em lesões estenosantes ou de abordagem tangencial. Os novos métodos de endoscopia com o recurso a modificações na aquisição e processamento de imagem, com possibilidade de alta resolução e ampliação tem representado avanços significativos na identificação de lesões polipóides colorectais. A sua utilização no estômago tem dado os primeiros passos no diagnóstico de lesões associadas ao cancro gástrico como a displasia gástrica e a metaplasia intestinal.

A utilização de cromoendoscopia de ampliação em indivíduos com diagnóstico prévio de lesões do tipo gastrite crónica atrofica, metaplasia intestinal, displasia gástrica e carcinoma gástrico possui uma especificidade de 81% e um valor preditivo negativo, para exclusão de áreas displásicas de 99% (99-100%).

Várias soluções têm sido aplicadas no estômago, quer isoladamente quer em combinação, para detectar e delinear metaplasia intestinal, displasia, e carcinoma em estadio inicial (Dinis-Ribeiro M, et al, 2003)

Coloração com azul-de-metileno e ampliação endoscópica detecta metaplasia intestinal gástrica e displasia com 84% e 83% precisão, respectivamente, tal como concluído de um estudo envolvendo 136 doentes (Dinis-Ribeiro M, et al, 2003).

A coloração vermelha do Congo pode ser útil para a detecção de metaplasia intestinal e carcinoma gástrico, pois estas condições estão associados a diminuição ou ausência de produção de ácido (Toth, E., et al, 2002). Uma técnica de coloração dupla utilizando azul-de-metileno e vermelho do Congo, identificou adenocarcinomas gástrico precoces como áreas branqueada de mucosa que não adquiriam coloração vermelha nem azul, em contraste com as áreas vermelhas ou azul-vermelha da mucosa não cancerosa (Ishii, H., et al, 1988; Shaw, D., et al., 2005)

A detecção de cancro gástrico precoce síncrono aumentou de 28% com luz branca padrão para 89% após coloração com de azul de metileno-vermelho Congo (Ishii, H., et al, 1988). Esta técnica também facilitou a detecção de focos carcinomatosas de 4 a 10 mm de tamanho que não eram visíveis com endoscopia convencional (Shaw, D., et al., 2005).

A coloração com fenol vermelho tem sido utilizada para detectar e mapear a distribuição de *H. pylori*. A coloração com fenol vermelho atingiu valores entre 92% e 100% de sensibilidade e 85% e 95% de especificidade na detecção de *H. pylori*, comparativamente a biópsia como exame *gold standard* (Kohli, Y, et al, 1994; Iseki, K., et al., 1998).

Os padrões de mucosa descritos por Dinis-Ribeiro em 2003 são:

Tipo I: aquele que a mucosa se apresenta com normal coloração mesmo após aplicação de azul de metileno, seguido de lavagem

Tipo II: quando a mucosa se apresenta corada de azul, representando a absorção do azul, característica que permite classificar estas áreas como metaplásicas

Tipo III: com perda de qualquer padrão mucoso, representando prováveis áreas de displasia.

Esta classificação poderá representar auxílio fundamental no seguimento destes indivíduos, permitindo o diagnóstico precoce de carcinoma, bem como a definição dos limites das lesões e eventualmente a reformulação e optimização dos procedimentos diagnósticos.

O uso mais difundido da endoscopia e a sua constante evolução tem ajudado para o diagnóstico mais precoce, em fases assintomáticas, o que contribuirá para o aumento significativo da sobrevida dos indivíduos que padecem desta patologia.

A este processo deverá ser adicionada a ideia da necessidade de uniformização de procedimentos. O ensino, a possibilidade de registo, a integração de protocolos e de novas técnicas como a cromoendoscopia poderão resultar em elevado benefício. Esta técnica pressupõe rotinas de observação: observação do esófago, junção epitelial esofago-gástrica, cavidade gástrica, passagem ao duodeno, retorno ao estômago, insuflação da cavidade gástrica e observação em ante e retroversão, aspiração da cavidade gástrica e novamente observação da mucosa esofágica, em particular, da sua porção cervical. Todo este procedimento, semelhante entre ocidentais e japoneses, tenderá a eliminar incongruências para além da variabilidade inter-observador dependente das características próprias do método (Ribeiro, M.D, 2003)

No Japão, é efectuado o registo em diferentes versões de arquivo (fotográfico, digital, estático ou em vídeo) de 37 posições fixas e obrigatórias, mesmo em

indivíduos sem lesões. Pontos fundamentais são os obtidos pela retroversão: na observação do fórnix e porção proximal do corpo gástrico, a partir do cárdia, em 4 direcções (posições 33-36) para a completa observação do corpo na sua porção média e distal (posições 22-25) ou no antro (posições 6, 19-21) para observação da incisura.

Tal processo permitiu garantir concordância de procedimentos, a sua avaliação, ensino e optimização da endoscopia.

ECOGRAFIA ENDOSCÓPICA

Tal como reviram Dinis Ribeiro e Lomba Viana (2003), a ecografia endoscópica tem sido usada desde o início dos anos 80 e é vista como o meio imagiológico de escolha para definir com rigor a invasão local do cancro. A ecografia endoscópica tem a vantagem de colocar o transdutor perto da lesão sem interferência de gordura, gás intestinal ou osso. Também tem a capacidade de detectar gânglios e fluido ascítico dentro do alcance do transdutor. No entanto tem a desvantagem de ser dependente do operador e de não poder ser realizada quando o endoscópio não pode ser posicionado devido à localização do tumor ou quando a extensão total do tumor não pode ser visualizada devido, por exemplo, a estenoses. Este método tem também a limitação da profundidade de penetração e apesar de ser bastante útil para avaliar a invasão local, tem uma utilidade limitada para determinar a disseminação a distância. Outro inconveniente da ecografia endoscópica é a potencial discrepância entre os seus resultados e os resultados histológicos. Dependendo da frequência usada, a parede gástrica pode ser descrita como tendo entre cinco (Kuntz, C., et al, 1999) e nove (Bergman, J.J.G.H.M., et al, 1999)

camadas. Histologicamente, contudo, tem apenas cinco – esta divergência deve-se aos ecos adicionais produzidos pelas interfaces das diferentes camadas histológicas. Este artefacto pode levar a uma má avaliação da profundidade da invasão tumoral. O carcinoma é identificado pela rotura, espessamento ou irregularidade das camadas envolvidas (Botet, J.F., et al, 1991)

Minissondas são pequenas sondas de alta-frequência (12-20Hz) que podem passar por um canal de biópsia de um endoscópio convencional (Menzel, J., et al, 2000). A alta-frequência assegura uma excelente resolução, mas a profundidade de penetração é limitada. O acoplamento dos ultra-sons à parede gástrica pode ser melhorado enchendo o estômago de água sem gás ou colocando um balão cheio de água sem gás na extremidade do endoscópio (Kwee, R.M., et al, 2007).

No diagnóstico por ecoendoscopia é importante distinguir as diferentes camadas constituintes da parede gástrica - com a utilização das frequências de 7,5 e 12Mhz, ela pode ser dividida em cinco camadas: a primeira, hiperecogénica, corresponde à camada mucosa; a segunda, hipoecogénica, corresponde à camada muscularis mucosae; a terceira, hiperecogénica, à camada submucosa; a quarta, hipoecogénica, corresponde à camada muscular própria; e a quinta, hiperecogénica, à camada subserosa e serosa.

A espessura normal da parede gástrica varia entre 3 e 5mm. A espessura de cada uma das camadas varia não só com o modelo de endoscópio utilizado, mas também com a frequência usada, com a posição em que está colocada a sonda e com o grau de extensão da lesão (Kenjiro, Y., 2000). Frequências mais elevadas dão melhor resolução da parede e permitem uma subdivisão das camadas referidas. Ao ser

utilizada uma minissonda de frequência 20-30Mhz, superior à frequência do ecoendoscópio convencional, podem ser identificadas sete ou nove camadas na parede gástrica o que permite determinar com maior precisão a profundidade de invasão do tumor.

Na avaliação que permite distinguir setes camadas elas são: camada mucosa, camada da *muscularis mucosae*, camada submucosa, camada interna da muscular própria com músculo circular, camada de tecido conjuntivo intermuscular, camada externa da muscular própria com músculo longitudinal e a camada serosa (Roseau, G., 2002)

Quando, com as mesmas minissondas, são distinguidas nove camadas, elas correspondem a: superfície de interface da mucosa, mucosa propriamente dita, interface entre a mucosa e *muscularis mucosae*, submucosa, camada interna da muscular própria com músculo circular, camada de tecido conjuntivo intermuscular, camada externa da muscular própria com músculo longitudinal e camada constituída pela subserosa e serosa (Akahoshi, K., et al, 1998; Kida, M., et al, 1998)

O uso de minissondas através do canal de biópsia de um endoscópio convencional, permite o estadiamento e o follow-up da lesão sem haver necessidade de trocar de aparelho (Fusaroli, P., et al, 2003).

A observação eco-endoscópica da parede gástrica pode apresentar algumas dificuldades, particularmente na presença de peristaltismo, sobretudo nos cortes oblíquos da parede, ocasionando falsas interpretações, nomeadamente ao nível da região pré-pilórica, da incisura *angularis* e da grande curvatura justa-cárdica. Na região pré-pilórica e incisura *angularis* a dificuldade é devida à sobreposição das camadas e na grande curvatura a dificuldade deve-se à presença de ar, aos

movimentos respiratórios e à impossibilidade de total preenchimento do estômago com água.

Para obter a máxima sensibilidade na utilização da eco-endoscopia na parede gástrica, deverá ser considerada a administração de anti-espasmódicos para diminuir o peristaltismo; aspiração de todo o muco existente, para não perturbar a visão endoscópica das lesões; inclinar a marquesa onde está a ser feito o exame, de modo a preencher toda a cavidade gástrica com água para melhorar a definição e diferenciação das camadas (Fusaroli, P., et al, 2003).

No estudo da parede gástrica a eco-endoscopia permite o diagnóstico e estadiamento do carcinoma, do linfoma, a detecção e estudo da localização dos tumores submucosos, a identificação de compressões extrínsecas e a avaliação da hipertrofia das pregas gástricas (Lomba Viana, H., et al, 2003)

A eco-endoscopia é o melhor método para diferenciar entre uma massa intramural e uma compressão extrínseca. A informação dada por este exame pode indicar o diagnóstico. Contudo, a histologia é necessária para o diagnóstico de certeza de cada lesão identificada, sobretudo daquelas que se situam de forma submucosa. Para estes casos a possibilidade de utilização da punção com agulha fina dirigida por eco-endoscopia melhora consideravelmente a sensibilidade do método (Lomba Viana, H., et al, 2003).

A eco-endoscopia permite a avaliação do estadio T com grande sensibilidade (80-100%) e do N, com sensibilidade de aproximadamente 70% e especificidade de 50% (ESGE Guidelines, 1996). No entanto, estas percentagens podem ser melhoradas se for utilizada a punção por agulha fina, dirigida por eco-endoscopia, a qual permite a recolha de material para exame anatomo-patológico (Roseau, G., 2002).

A forma das adenopatias, os seus limites e a sua ecogenicidade são os elementos mais importantes na avaliação por eco-endoscopia do envolvimento ganglionar nas neoplasias. No estudo da área tumoral, devem ser também avaliadas as áreas ganglionares perigástricas, nomeadamente em redor da aorta, do cardia, da artéria mesentérica superior, do tronco celíaco, da união esplenoportal e da veia esplénica. Contudo, as alterações inflamatórias e as micrometástases, só detectadas histologicamente, são as causas mais frequentes de falsos positivos e de falsos negativos (Grimm, H., et al, 1993)

A eco-endoscopia no carcinoma gástrico apresenta-se válida não só como método de estadiamento inicial, mas também na avaliação de recorrência pós-tratamento. Assim, a eco-endoscopia é fundamental no estadiamento pré-operatório do carcinoma gástrico, sobretudo em doentes sem metastização à distância e com possibilidade de ressecção local e na avaliação pós-quimioterapia em doentes com estádios avançados do tumor (ESGE Guidelines, 1996).

Em termos de prognóstico, a avaliação da profundidade da invasão do tumor primitivo, a presença de gânglios regionais e de metástases à distância são os factores mais importantes na previsão da sobrevida do doente com carcinoma gástrico e que a ecoendoscopia nos pode ajudar a caracterizar (Grimm, H., et al, 1993).

Carcinoma T1

O carcinoma gástrico superficial apresenta um espessamento discreto, hipocogénico da segunda camada, *muscularis mucosae*, sendo em profundidade limitado pela terceira camada, hiperecogénica, e de aspecto normal, ou fundindo-se com esta, a qual aparece mais espessada e menos ecogénica que o habitual. O

importante é que a quarta camada, muscular própria, fique perfeitamente íntegra, quer em espessura, quer em ecogenicidade, permitindo classificar a lesão como T1. Este aspecto eco-endoscópico dos carcinomas superficiais do estômago é habitualmente identificado nas formas polipóides e nas formas planas erosivas. Os carcinomas gástricos superficiais, sobretudo os que têm aspecto plano erosivo, situam-se com mais frequência ao nível do antro gástrico, podendo, no entanto, aparecer também noutras áreas da parede gástrica.

O carcinoma superficial gástrico que se desenvolve nas margens das úlceras calosas não é caracterizável por eco-endoscopia, uma vez que as modificações cicatriciais da camada submucosa e por vezes também da camada muscular própria, podem ocultar este tipo de neoplasia.

É importante distinguir os carcinomas que estão limitados à camada mucosa, dos que invadem também a camada submucosa, porque 14,2 a 26, 8% dos tumores com invasão da submucosa têm já metastização perilesional (Baba, H., et al, 1994; Oya, M., et al, 1995; Moretó, M., 2003) ao contrário dos que ocupam só a mucosa, nos quais a invasão ganglionar varia de 0 a 0,4% (Tanabe, S., et al, 2002), sendo nestes últimos possível efectuar terapêutica endoscópica.

A eco-endoscopia ao classificar o carcinoma superficial como T1 ajuda a seleccionar os doentes que poderão beneficiar de mucosectomia endoscópica. Assim dos carcinomas gástricos superficiais, classificados eco-endoscopicamente de T1, têm indicação para mucosectomia endoscópica aqueles em que: o adenocarcinoma é bem diferenciado, não tem ulceração, a invasão está limitada à mucosa, e o diâmetro da lesão é inferior a 2cm no tipo elevado a II, II A ou II B ou inferior a 1cm no tipo deprimido II C (Kida, M., et al, 1998; Tanabe, S., et al, 2002; Yasuda, K., 2002, Hizawa, K., et al, 2002; Hizawa, K., et al, 2002; Nakajima, T., 2002)

Carcinoma T2 e T3

Apresenta-se essencialmente como uma formação hipoeecogénica, de aspecto tumoral, frequentemente volumosa, que altera em profundidade as camadas da parede gástrica. Quando a lesão atinge a camada submucosa, rompendo-a e atingindo a camada muscular própria, sem a ultrapassar, estamos em presença de um tumor estadiado como T2. Quando a lesão tumoral ultrapassa a quinta camada e atinge a gordura em redor do órgão, o tumor é estadiado como T3.

Por vezes a eco-endoscopia subestadia uma lesão porque não é capaz de identificar a microinvasão neoplásica numa determinada camada. Por outro lado, sobreestadia quando existem fenómenos reactivos e cicatriciais locais ao nível do tumor.

A dificuldade eco-endoscópica em distinguir entre a invasão da serosa e da camada subserosa é um motivo de erro na diferenciação entre os tumores gástricos T2, com infiltração profunda da subserosa, e os tumores gástricos T3 com invasão superficial da serosa (Grimm, H., et al, 1993).

Carcinoma T4

Quando o tumor invade toda a espessura da parede gástrica, a gordura perilesional e outro órgão vizinho, é estadiado como T4. Neste caso, a presença de adenopatias perilesionais e à distância é extremamente frequente.

Linite gástrica

A linite gástrica é uma entidade anatomopatológica caracterizada por uma infiltração da parede gástrica por células independentes, tipo “anel de sinete”, e por fibrose muito marcada do estroma na camada submucosa. As células independentes

infiltram de uma forma precoce a serosa e a gordura perigástrica, com aparecimento rápido de adenopatias perigástricas e carcinomatose peritoneal (Roseau, G., 2002).

A linite gástrica traduz-se eco-endoscopicamente por um espessamento marcado da parede gástrica, à custa de um espessamento ligeiro da segunda e quarta camadas hipocogénicas, *muscularis mucosae* e muscular própria e de um espessamento mais marcado da camada submucosa (Roseau, G., 2002). O espessamento poderá atingir toda a parede gástrica, ou apenas a parte proximal ou distal, determinando o tipo de linite gástrica: no envolvimento proximal, o esófago distal pode estar atingido, e no envolvimento distal, o piloro e o duodeno poderão também estar envolvidos (Tio, T.L. 1995)

Existem 3 formas de linite gástrica:

A forma difusa, mais frequente, que ocupa a totalidade do corpo e antro gástricos e que pode estender-se até ao esófago e duodeno

A forma localizada que atinge uma parte da parede gástrica, do antro ou do fundo

A forma extremamente localizada, que ocupa apenas uma pequena área da parede gástrica, traduzida eco-endoscopicamente por pequenos espessamentos da parede (Roseau, G., 2002).

A eco-endoscopia é particularmente importante nos casos de linite gástrica em que as biopsias não são esclarecedoras do tipo de lesão. Nestes casos, o aspecto eco-endoscópico típico pode ser determinante no estabelecimento do diagnóstico. A sensibilidade diagnóstica no estadiamento do T na linite gástrica ronda os 78% e nos estadiamento do N os 73% (Roseau, G., 2002).

TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA

As unidades de Tomografia Computorizada Multicorte (TCMC) possuem múltiplos sistemas de aquisição de dados conectados a múltiplos detectores que produzem uma digitalização, aumentando a velocidade de obtenção da informação em comparação com os scanners de TC de unidetecção. Para além disso os scanners TCMC têm uma rotação mais rápida. Estas características permitem a aquisição de cortes mais finos num menor espaço de tempo, em comparação com as tomografias computadorizadas convencionais, o que resulta na minimização ou eliminação de artefactos e permite uma temporização mais precisa dos bólus de contraste arterial, venoso e parenquimatoso (Kwee, R.M., et al, 2007).

A digitalização mais rápida permite uma melhor visualização da camada mucosa do estômago. Os cortes mais finos permitem uma imagem com melhor resolução por redução do volume de diversos artefactos (Kwee, R.M., et al, 2007).

Para conseguir a distensão adequada do estômago é necessário usar-se água ou agentes de baixa atenuação (Horton, K.M., et al, 2003; Kim, A.Y., et al, 2005).

A redução dos artefactos provocados pelo peristaltismo pode ser conseguida pela administração intramuscular ou intravenosa de escopolamina (Kim, A.Y., et al, 2005).

É essencial a injeção de contraste intravenoso para a completa avaliação do estômago.

A imagem a duas dimensões (2D) permite uma rápida visualização do estômago em qualquer plano, o que concede a oportunidade de avaliar a intensidade da infiltração tumoral da parede gástrica, da camada lipídica e dos órgãos adjacentes (Horton, K.M., et al, 2003; Chen, C.Y., et al, 2006).

As principais vantagens da imagem a três dimensões (3D) são a adição de perspectiva e a melhor percepção de profundidade, o que é especialmente útil na detecção de lesões da mucosa elevadas, deprimidas ou escavadas (Horton, K.M., et al, 2003; Chen, C.Y., et al, 2006).

A exactidão diagnóstica da endoscopia ecográfica no estadiamento tumoral varia entre 65% e 92.1%, sendo que a sensibilidade e especificidade para a determinação do envolvimento da serosa varia entre 77.8% e 100% e entre 67.9% e 100%, respectivamente (Kwee, R.M., et al, 2007)

A exactidão diagnóstica da TCMC no estadiamento tumoral varia entre 77.1% e 88.9%. A sensibilidade e especificidade para o envolvimento da serosa varia entre 82.8% e 100% e entre 80% e 96.8%, respectivamente (Kwee, R.M., et al, 2007)

Tem havido alguma controvérsia no que respeita a efectividade da TC no estadiamento do tumor gástrico e a exactidão deste procedimento varia, consoante os estudo, entre 43% e 82% (Kwee, R.M., et al, 2007). Porém nos estudos que reportam estes valores foram usados aparelhos com detector único e os cortes aplicados tinham 5-10mm de secção. Quando uma secção desta espessura é usada a TC pode produzir efeitos parciais de volume, especialmente em zonas transicionais da parede gástrica que seja paralela ao plano do scanner. A velocidade de um scanner de detector único é relativamente lenta causando artefactos respiratórios – a TC multicorte supera estes problemas pela sua capacidade de fazer cortes mais finos num menor intervalo de tempo (Kwee, R.M., et al, 2007)

Bhandari, S., et al (2004) fizeram uma comparação directa entre a TCMC e a ecografia endoscópica e não encontraram grandes diferenças entre os dois métodos. Uma vantagem da TCMC sobre a ecografia endoscópica é a sua capacidade de demonstrar as estruturas vizinhas do estômago mas também as mais distantes, como os gânglios para-aórticos, e os órgãos abdominais, como o fígado.

Pré-operativamente, a TCMC também pode ser usada para executar TC-angiografica 3D, que mostra as artérias e as veias que rodeiam o estômago (Matsuki, M., et al, 2006; Ohtani, H., et al, 2005).

A desvantagem da TCMC comparando com a ecografia endoscópica ou com a RM é a exposição do doente a radiação ionizante (Yates, S.J., et al, 2004; Barentsz, J., et al, 2006).

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A exactidão diagnóstica da RM para o estadiamento tumoral varia entre 71.4% e 82,6%. A sensibilidade e especificidade para o envolvimento da serosa varia entre 89.5% e 93.1% e entre 94.1% e 100%, respectivamente (Kwee, R.M., et al, 2007)

Esta análise mostra que a ecografia endoscópica, TCMC e RM atingem resultados semelhantes em termos de exactidão de diagnóstico no estadiamento tumoral e na determinação do envolvimento seroso (Kwee, R.M., et al, 2007)

A preparação de um doente para realizar uma Ressonância Magnética (RM) do estômago inclui a distensão gástrica pela ingestão de água e a administração de escopolamina (Motohara, T., et al, 2002). Sequências rápidas capazes de atenuar

artefactos de movimento, que são obtidas nas ponderações T1 e T2 em apneia, são requisito essencial da RM para estudo do estômago.

A técnica a três dimensões (3D) é preferível pela aquisição de cortes finos e pela capacidade de reconstrução do estômago (Motohara, T., et al, 2002). Apesar de não existir um protocolo padrão para a execução da RM do estômago, o que é mais aplicado utiliza a supressão de gordura e sequência em ponderação T1 *spoiled gradient echo* (SGE) antes e depois da administração de gadolínio (Motohara, T., et al, 2002; Marcos, H.B., et al, 1999).

A neoplasia gástrica surge como regiões bem visualizadas de maior ou menor intensidade relativamente ao restante estômago apenas dois minutos após contraste em imagens SGE com supressão de gordura. Estas imagens contrastadas ajudam a identificar a disseminação transmural, incluindo o envolvimento peritoneal. O carcinoma difusamente infiltrativo (linite plástica) tende a ter menor intensidade de sinal em comparação com o tecido gástrico normal na ponderação T2, devido à sua natureza desmoplástica (Motohara, T., et al, 2002)

A RM abdominal era anteriormente limitada pelos longos períodos necessários para a aquisição e devido à degradação da imagem por artefactos de movimento como a peristalse, respiração, pulsação e movimentos do doente. Com os avanços tecnológicos, a RM tornou-se num meio complementar imagiológico para estudar a cavidade abdominal, incluindo o estômago (Semelka, R.C., et al, 1999; Keogan, M.T., et al, 2001).

A bobina de sinergia (“phased-array muticoils”) é uma bobina de superfície constituída por um arranjo de pares de bobinas em quadratura destinadas à

recepção simultânea de diferentes sinais de RM. Com ela é possível obter imagens do abdómen e da pélvis com elevada relação sinal/ruído quando comparada à bobina de corpo convencional, que é integrada no equipamento de RM. O aumento da relação sinal/ruído permite a obtenção de cortes mais finos, menores campos de visão e melhor resolução da imagem. Desta forma, teoricamente, um maior número de lesões poderia ser detectado. Uma desvantagem é o seu elevado custo. Tem a vantagem, em comparação à ecografia endoscópica, de evidenciar não só a região vizinha do estômago mas também a mais distante. E, em comparação à TCMC, tem a vantagem de não emitir radiação ionizante. Adiciona-se o facto de haver um elevado perfil de segurança associado aos contrastes iodados da TC. A RM, contudo, requer um tempo de execução do exame mais longo que a TCMC e não pode ser executada em doentes com *pacemaker*, desfibrilhador ou com outros aparelhos electrónicos implantados nem em caso de claustrofobia. Outro inconveniente é a falta de uma técnica uniforme (Kwee, R.M., et al, 2007).

Em conclusão: ecografia endoscópica, TCMC e RM têm resultados semelhantes em termos de exactidão diagnóstica no estadiamento tumoral e a determinar o envolvimento seroso. Cada vez se ganha mais experiência com a ecografia endoscópica e ainda estão disponíveis poucos estudos com TCMC e ainda menos com RM, pelo que são necessárias mais informações sobre o estado da arte nestas duas últimas técnicas.

TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRÕES (PET Scan)

A tomografia por emissão de positrões baseia-se no facto de as células malignas terem maior taxa metabólica do que as células normais e por isso consumirem mais glicose.

A injeção de fluorine-18-fluorodeoxiglicose (FDG) mede o metabolismo celular. As lesões benignas não têm alteração na captação de FDG, enquanto as lesões malignas têm aumento de captação deste análogo da glicose. Apresenta uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 78%. Pode ser útil se não houver evidência de doença metastática nos outros exames, embora possam ocorrer alguns falsos positivos (Winer-Muram, H.T., 2006). A FDG-PET parece ser útil no estadiamento pré-operatório, na avaliação da resposta à quimioterapia pré-cirúrgica, assim como na avaliação da recorrência da neoplasia. É também particularmente útil na avaliação de metástases à distância e deve ser considerada antes de uma cirurgia em doentes com tumores de alto risco ou múltiplas co-morbilidades médicas

A combinação de PET-TC tem muitas vantagens sobre a PET ou TC isoladamente e melhora significativamente a precisão diagnóstica e o estadiamento pré-operatório. (Neyman, E., et al, 2006). No entanto, são necessários mais estudos para avaliar a eficácia do exame combinado de PET-TC no caso de adenocarcinoma gástrico

LAPAROSCOPIA

Com a laparoscopia avalia-se a extensão do tumor, a invasão por contiguidade de outros órgãos, a existência de implantes peritoneais, pequenas metástases

hepáticas superficiais e ascite. A ecografia laparoscópica aumenta a capacidade de diagnóstico de metástases hepáticas.

Até certo ponto, a utilidade da laparoscopia e da citologia peritoneal dependem da situação individual de cada doente, assim como da filosofia da equipa oncológica. A questão fundamental que se deverá colocar é “o resultado desta intervenção fará a diferença na abordagem do doente?”. A lavagem peritoneal pode resultar numa citologia positiva em até 40% dos doentes com câncer gástrico, e quase todos esses doentes devem desenvolver metástases peritoneais. Um procedimento laparoscópico extenso para estadiamento, apesar de bastante preciso, não tem sido amplamente adoptado.

ESTADIAMENTO

Um esquema de classificação para cancro clinicamente útil deve englobar as características do tumor que definem o seu comportamento.

A classificação proposta pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) baseia-se na premissa de que carcinomas com a mesma histologia e do mesmo local anatómico partilham padrões de crescimento e resultados semelhantes.

A medida que o tamanho de um tumor não tratado aumenta (T), o envolvimento do gânglios linfáticos regionais e /ou a ocorrência de metástases à distancia torna-se mais frequente.

Um esquema simples de classificação, que possa ser incorporado numa forma de estadiamento e que possa ser universalmente aplicado, é o objectivo do sistema TNM, proposta pelo AJCC. Esta classificação é idêntica à da Internacional Union Against Cancer (UICC).

Os três acontecimentos mais significativos na história natural do tumor – crescimento tumoral local (T), invasão dos gânglios linfáticos regionais (N) e metastização (M) – são usados à medida que aparecem (ou não aparecem) no exame clínico, antes da instituição de terapêutica definitiva, para indicar a extensão do carcinoma. Este método sintético de indicar a extensão da doença (TNM) num momento particular é uma expressão do estadiamento do carcinoma naquele momento da sua progressão.

A invasão dos gânglios linfático regionais e/ou metástases à distancia ocorre antes de serem discerníveis pelo exame clínico. Como tal, o exame durante o procedimento cirúrgico e o exame histológico dos tecidos removidos pode identificar indicadores adicionais significativos para o prognóstico do doente. Como esta é uma classificação patológica (pTNM) e o estadiamento (baseado no exame de um espécime ressecado cirurgicamente com tecido suficiente para permitir a maior

classificação T, N ou M), são citados adicionalmente à classificação clínica, não a substitui. O estadiamento clínico deve ser usado como orientador para a escolha a terapêutica primária. O estadiamento patológico pode ser utilizado para guiar a selecção de terapêutica adjuvante, para estimar o prognóstico e para descrever resultados finais.

Os procedimentos terapêuticos, se não curativos, podem alterar o curso e a história natural de um doente oncológico. Embora os carcinomas que recorram após terapêutica possam ser estadiados pelos mesmos critérios que são usados no estadiamento clínico pré-tratamento, o significado destes critérios pode não ser o mesmo. Como tal, o “re-estadiamento” da reincidência de um carcinoma (rTNM) é considerada separadamente para orientação terapêutica, estimativa do prognóstico e descrição de resultados finais, nesse momento do percurso clínico do doente.

O significado dos critérios para definição anatómica da extensão da doença, difere entre tumores em diferentes locais anatómicos e de tipos histológicos distintos.

A combinação das classificações T, N e M em grupos de estadiamento é um método para designação da extensão anatómica de um carcinoma e relaciona-se com a história natural. Pretende-se proporcionar um meio pelo qual estas informações possam ser facilmente comunicadas a outras pessoas, possam auxiliar em decisões terapêuticas e ajudar na estimativa do prognóstico. Em última análise, este sistema facilita a comparação entre grupos de doentes semelhantes quando se avalia potenciais terapêuticas distintas.

No futuro, os marcadores biológicos e as mutações genéticas devem vir a ser incluídos juntamente com as características de extensão anatómica na classificação de um carcinoma, no entanto, actualmente, são apenas suplementos e não complementos, do estadiamento TNM.

Juntamente com a extensão anatómica, o tipo histológico e o grau de diferenciação celular do tumor podem ser importantes determinantes de prognóstico na classificação para o estadiamento. Estes factores são também variáveis importantes que afectam a escolha do tratamento.

A introdução de novos tipos de intervenções terapêutica ou de novas tecnologias pode requerer a modificação da classificação e do sistema de estadiamento. Estes processos dinâmicos podem alterar tratamentos e produtos finais. É essencial reconhecer a cinética da mudança dos sistemas de estadiamento. Contudo, alterações no sistema de estadiamento podem dificultar a comparação de resultados de terapêuticas actuais com os resultados de tratamentos passados. Devido a este facto, alterações do sistema de estadiamento devem ser assumidas com precaução.

As decisões respeitantes às terapêuticas oncológicas são feitas após abordagem ao paciente e ao tumor, utilizando muitos métodos que habitualmente incluem procedimentos técnicos sofisticados. Para a maioria dos tipos de carcinoma, a extensão anatómica que a doença atinge é o factor prognóstico mais importante na determinação do prognóstico e ao qual deve ser dada particular atenção quando se avalia e compara diferentes regimes terapêuticos.

As classificações de estadiamento baseiam-se na documentação da extensão anatómica da doença e sua concepção exige um conhecimento profundo da história natural de cada tipo de carcinoma. Esse conhecimento tem sido e continua a ser essencialmente resultante de estudos morfológicos, que também nos fornecem as definições e classificações dos tipos tumorais.

Um diagnóstico histológico preciso é um elemento essencial para uma avaliação do tumor. Em determinados os tipos de carcinomas, avaliações bioquímicas,

moleculares, genéticas ou imunológicas da função celular normal ou anormal, tornaram-se elementos importantes na classificação de tumores.

Cada vez mais, definições e classificações devem incluir a função como um componente do diagnóstico da anatomia patológica. Pode-se também antecipar que técnicas especiais, como a imunohistoquímica, a citogenética e os marcadores moleculares serão utilizados para caracterizar de forma rotineira os tumores e o seu comportamento.

Desde 1958 que a OMS tem um programa destinado a fornecer critérios internacionalmente aceites para a classificação histológica de tumores de diferentes sítios anatómicos. Isso resultou na Classificação Histológica Internacional de Tumores, que contém, numa série de 25 volumes ilustrados, definições, descrições, ilustrações de diversos tipos de tumores e a respectiva nomenclatura proposta.

A Classificação Internacional de Doenças Oncológicas da OMS (ICD-0), 3ª edição, é um sistema numérico codificado por topografia e morfologia das neoplasias. A nomenclatura morfológica codificada é idêntica à área morfológica das neoplasias da Nomenclatura Médica Sistematizada, publicada pelo Colégio Americano de Patologistas.

Com o intuito de promover a colaboração nacional e internacional na investigação do cancro, e, especificamente, para facilitar a adequada comparação de dados entre diferentes investigações clínicas, são recomendadas a utilização da Classificação Histológica Internacional de Tumores para a classificação e definição dos tipos de tumor, e de utilização dos códigos da CID-0 para armazenamento e recuperação de dados.

A prática de dividir os casos de carcinoma em grupos de acordo com o estadió, surgiu a partir da observação de que as taxas de sobrevivência foram mais elevadas

para os casos em que a doença foi localizada do que para aqueles em que a doença tinha extendido para além do órgão ou do local de origem. Estes grupos são referidos como "casos precoces" e "casos tardios" implicando alguma progressão regular com o tempo. Na verdade, o estágio da doença no momento do diagnóstico pode ser um reflexo não só da taxa de crescimento e extensão da neoplasia, mas também do tipo de tumor e da relação tumor-hospedeiro.

O estadiamento do cancro é utilizado para analisar e comparar grupos de pacientes. É desejável chegar a acordo sobre o registo de informações precisas sobre a extensão anatómica da doença para cada local, porque a precisa descrição clínica e classificação histopatológica das neoplasias malignas pode servir um certo número de objectivos, tais como (1) selecção da terapêutica principal e adjuvante, (2) estimativa de prognóstico, (3) contribuição para a avaliação dos resultados do tratamento, (4) simplificação do intercâmbio de informações entre os centros tratamento, e (5) contribuição para a continuação da investigação dos carcinomas humanos

O objectivo principal, levado a cabo por um acordo internacional sobre a classificação das neoplasias por extensão anatómica da doença, porém é o de proporcionar um método de transmitir experiência clínica a outras pessoas sem ambiguidade.

Existem muitos sistemas de classificação: as de extensão clínica e patológica da doença; o relatório duração de sintomas ou sinais; o sexo e a idade do paciente, bem como o tipo histológico e o grau. Todas estas representam variáveis que são conhecidas por afectar ou prever o resultado do paciente. Classificação por extensão anatómica da doença, tal como determinado clinicamente e

histopatologicamente (quando possível) é a classificação para a qual a atenção do AJCC e da UICC se dirige.

A tarefa imediata do clínico é seleccionar ciclo de tratamento mais efectivo e estimar o prognóstico. Esta decisão exige, entre outras coisas, uma avaliação objectiva da extensão anatómica da doença.

Para cumprir estes objectivos declarados, é necessário um sistema de classificação que (1) tenha princípios básicos aplicáveis a todos os locais anatómicos, independentemente do tratamento, e (2) permita a avaliação clínica para mais tarde ser complementada por informações provenientes de cirurgia, histopatologia, e outros estadiamento estudos. O sistema TNM preenche esses requisitos.

O sistema TNM é uma expressão da extensão anatómica da doença e é baseada na abordagem de três componentes:

T - extensão do tumor primário

N - ausência ou presença e extensão de metástases nos gânglios linfáticos regionais

M – ausência ou presença de metástases à distância

O uso de subgrupos numéricos dos componentes TNM indica a progressão maligna da doença:

T0, T1, T2, T3, T4

N0, N1, N2, N3

M0, M1

São descritas quatro classificações para cada localização:

Classificação clínica, designada por cTNM ou TNM

Classificação patológica, designada por pTNM

Classificação de re-tratamento, designada por rTNM

Classificação da autópsia, designada por aTNM

Definições da TNM

Tumor Primário (T)

Tx – tumor primário não é acessível

T0 – não há evidência de tumor

Tis – carcinoma in situ: tumor intraepitelial sem evidência de invasão da lâmina própria

T1 – tumor invade a lâmina própria ou a submucosa

T2 – tumor invade a *muscularis própria* ou a subserosa

T2a – tumor invade a *muscularis própria*

T2b – tumor invade a subserosa

T3 – tumor penetra a serosa (peritoneu visceral) sem invasão das estruturas adjacentes

T4 – tumor invade estruturas adjacentes

Gânglios Linfáticos Regionais

Nx - gânglios linfáticos regionais não são acessíveis

N0 – não há evidência de metastização nos gânglios linfáticos regionais

N1 – metastização em 1 a 6 gânglios linfáticos regionais

N2 – metastização em 7 a 15 gânglios linfáticos regionais

N3 – metastização em mais de 15 gânglios linfáticos regionais

Metástases à Distância

Mx - metástases à distância não são acessíveis

M0 – não há evidência de metastização à distância

M1 – metastização à distância

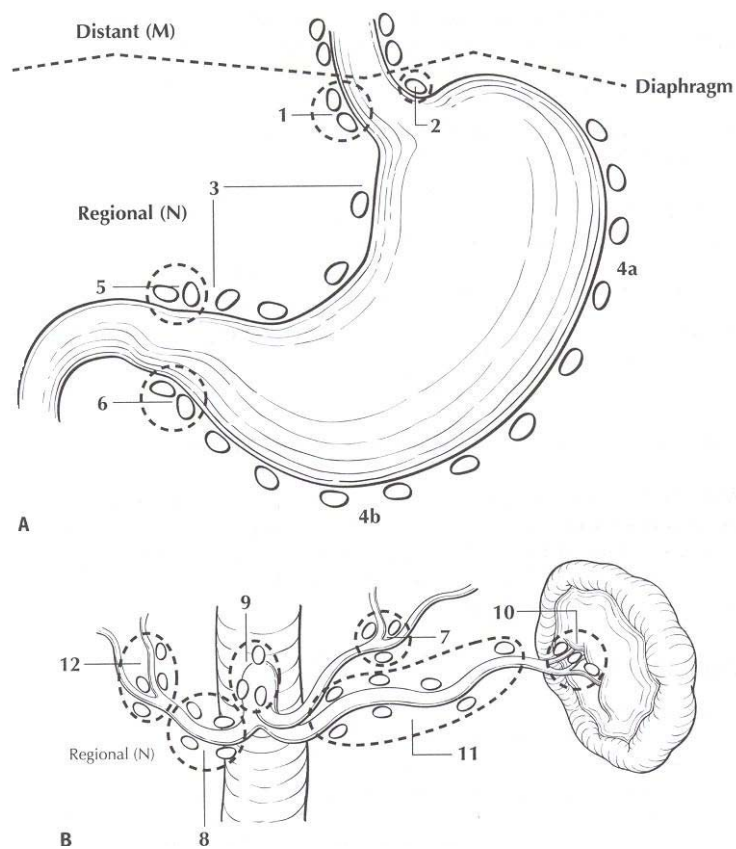
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estadio IIIB	T3	N2	M0
Estadio IV	T4	N1-3	M0
	T1-3	N3	M0
	QualquerT	QualquerN	M1

O estadiamento do adenocarcinoma gástrico primário está dependente da profundidade da penetração do tumor primário. A designação T2 foi subdividida em T2a (da invasão da *muscularis própria*) e T2b (da invasão da subserosa), de modo a discriminar entre estes locais intramurais, ainda que não há nenhuma mudança na denominação do agrupamento que envolve os dois tipos de lesões.

Vários grupos de gânglios regionais drenam as paredes do estômago. Estes gânglios perigástricos são encontrados ao longo da pequena e grande curvaturas. Outros grandes grupos ganglionares acompanham os grandes vasos arteriais e venosos. Uma dissecação ganglionar adequada é importante para garantir a

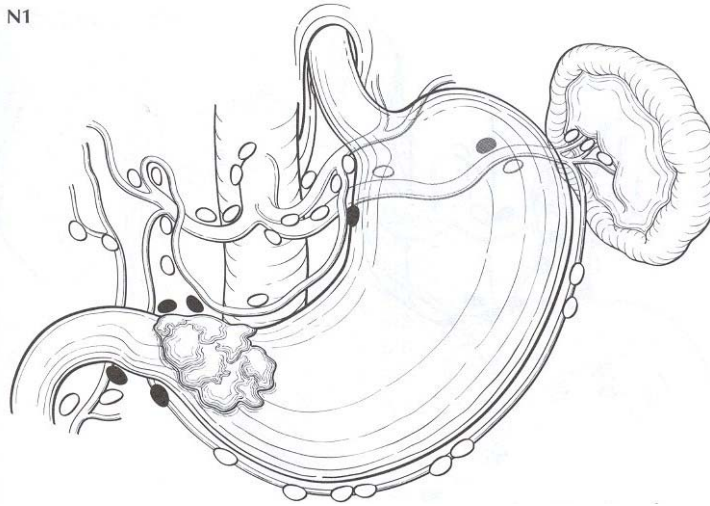
adequada determinação do pN. Actualmente sugere-se que, pelo menos, 15 gânglios regionais sejam avaliados anatomo-patologicamente – uma classificação pN0 pode ser atribuída em função do número real de gânglios microscopicamente avaliados.

Figura 7: Grupos ganglionares do estômago

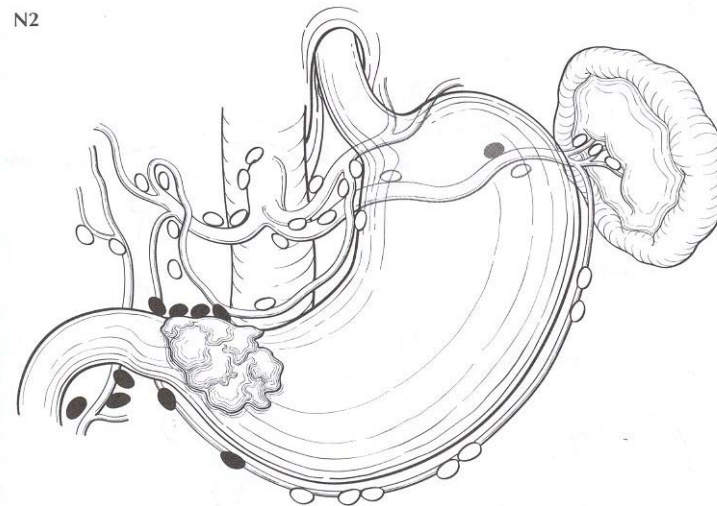


- A. 1, 3, 5: gânglios perigastricos da pequena curvatura; 2, 4a, 4b, 6: gânglios perigastricos da grande curvatura.
- B. 7: gânglios gástricos esquerdos; 8: gânglios ao longo da artéria hepática comum; 9: gânglios ao longo da artéria celíaca; 10 e 11: gânglios ao longo da artéria esplênica; 12: gânglios hepatoduodenais.

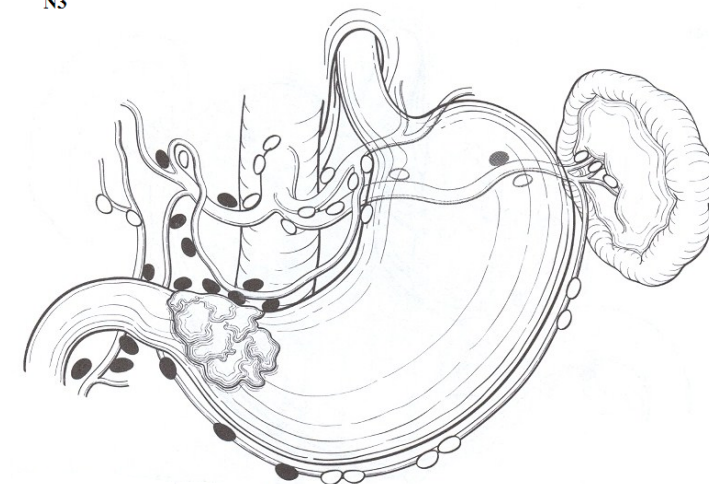
N1



N2



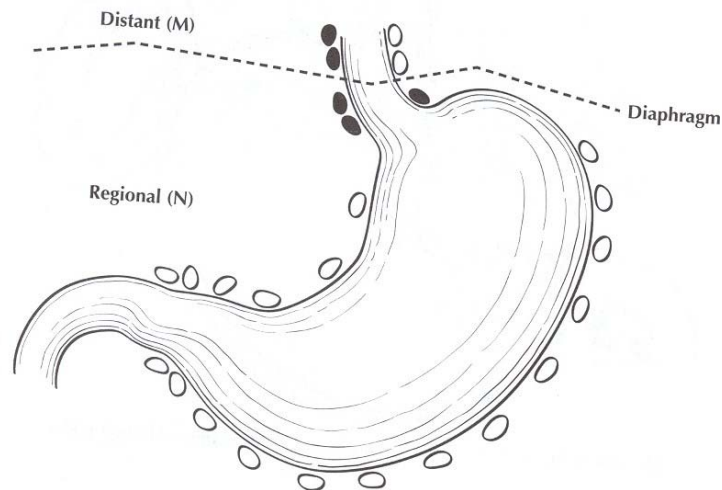
N3



N1: define metástases em 1 a 6 gânglios linfáticos regionais

N2: define metástases em 7 a 15 gânglios linfáticos regionais

N3: define metástases em mais de 15 gânglios linfáticos regionais



O envolvimento dos gânglios acima do diafragma é considerado metástases à distância.

Fonte: Greene, F.L., Compton, C.C., Fritz, A.G., Shah, J.P., Winchester, D.P., (eds) 2006, *AJCC Cancer Staging Atlas*, Springer, New York

O envolvimento de outros gânglios intra-abdominais, tais como os hepato-duodenais, retropancreáticos, mesentéricos, e para-aórticos, é classificado como metástases à distância. As áreas ganglionares específicas nodais são as seguintes:

- grande curvatura do estômago: gânglios da grande curvatura, gânglios do grande epiploon, gastroduodenais, gastroepiploicos, pilóricos e pancreatico-duodenais
- pancreática e esplênica área: pancreaticolienal, peri-pancreáticas, esplênica
- pequena curvatura do estômago: gânglios da pequena curvatura, gânglios do pequeno epiploon, gânglios da artéria gástrica esquerda, hepática comum, celíaca, hepato-duodenal e cardio-esofágicos
- grupos ganglionares distantes: retropancreáticos, para-aórticos, portais, retroperitoneais, mesentéricos.

O mais comum é a distribuição metastática para o fígado, superfícies peritoneais, e gânglios linfáticos não-regional ou distantes. Sistema nervoso central e metástases pulmonares podem ocorrer, mas são menos frequentes. Com lesões grandes e volumosas, pode ocorrer a extensão directa ao fígado, cólon transverso, pâncreas ou face inferior do diafragma.

TRATAMENTO

Muitos aspectos podem influenciar o desfecho final de um cancro gástrico, mas apenas a cirurgia pode ser curativa. Recentemente o papel da quimiorradioterapia entrou em discussão (Jansen, E.P.M., et al, 2005)

Para assegurar a sobrevida não é necessário executar uma gastrectomia total, se for conseguida uma gastrectomia subtotal com ressecção de margens livres (Bozzetti, F., et al, 1999)

No contexto da mortalidade e morbilidade é preferível uma gastrectomia subtotal, no entanto, doentes com bom estado geral e com cancro do tipo difuso podem beneficiar mais de uma gastrectomia total (Viste, A., et al, 1988)

A ausência ou presença de tumor residual após o tratamento pode ser descrita pelo símbolo R. As definições da classificação R são aplicáveis a todos os tumores do sistema digestivo (Roukos, D.M., et al, 2002). Estas são as seguintes:

RX - Presença de tumor residual não pode ser avaliado

R0 - Ausência de tumor residual

R1 - Tumor residual microscópico

R2 - Tumor residual macroscópico

Vários outros factores têm sido descritos como preditivos da sobrevivência, mas sua importância continua controversa. Foi relatado que o tipo histológico intestinal está associada a uma maior taxa de sobrevivência aos cinco anos do que o adenocarcinoma difuso (Wanebo, H., et al, 1993). Do mesmo modo, os tumores pouco diferenciados, tumores com conteúdo de DNA anormal (i.e., aneuploidia) (Nanus, D.M., et al, 1989) e tumores com alterações genéticas nos proto-oncogenes (Uchino S, et al, 1993) ou genes supressores tumorais (Joypaul, B.U., et al, 1994) têm sido associados a uma taxa de sobrevida diminuída. A localização do primário

tumor parece também prever o resultado final (Wanebo, H., et al, 1993; Nanus, D.M., et al, 1989).

Neste momento a discussão foca-se na extensão da dissecação linfática e sua influência no tratamento adicional.

Teoricamente a remoção de um maior número de gânglios linfáticos aumenta a probabilidade de cura. Contudo, essa ressecção poderá ser irrelevante se os gânglios não estiverem afectados por doença sistémica ou se essa ressecção aumentar substancialmente a mortalidade e morbidade. As taxas de recaída (recorrência local ou metástases ganglionares regionais) após cirurgia curativa publicadas até a data revelam números da ordem dos 87.5% (Gunderson, L.L., et al, 1982).

A extensão da cirurgia, assim como o tipo histológico de adenocarcinoma, podem ter influência na taxa de recorrência.

A Japanese Research Society for Study of Gastric Cancer delineou protocolos com objectivo de padronizar o tratamento cirúrgico e a avaliação patológica. Segundo estes protocolos existem dezasseis (16) compartimentos de gânglios linfáticos que podem ser identificados em torno do estômago.

Em geral os grupos linfáticos existentes ao longo da pequena curvatura (grupos 1,3 e 5) e da grande curvatura (grupo 2, 4, 6) são o conjunto N1, enquanto os gânglios situados ao longo da artéria gástrica esquerda (grupo 7), artéria hepática comum (grupo 8), artéria celíaca (grupo 9) e artéria esplénica (grupos 10 e 11) constituem o conjunto N2. Pequenas alterações a este esquema podem ocorrer dependendo da localização do tumor primário. Os grupos 13 a 16 também estão descritos e representam os conjuntos N3 e N4.

A dissecação D1 abrange a remoção da parte do estômago atingida (distal ou total), incluindo o grande e pequeno epíplon. O baço e a cauda do pâncreas só devem ser removidos quando atingidos por invasão tumoral.

Com a ressecção D2 a bolsa epiplóica é removida, permanecendo a porção frontal do mesocólon transversal, assim como os pedículos vasculares.

A excisão do baço e da cauda do pâncreas era considerada necessária para conseguir uma ressecção D2 adequada dos gânglios dos grupos 10 e 11 em tumores proximais, no entanto as linfadenectomias com preservação do baço e pâncreas tornaram-se o procedimento estandardizado (Jansen, E.P.M, et al, 2005)

Um estudo levado a cabo pelo American College of Surgeons mostrou que em 18365 doentes 77.1% foi alvo de ressecção cirúrgica. A sobrevida aos 5 anos foi de 50% para o estágio I, 29% para o estágio II, 13% para o estágio III e 3% para o estágio IV (Wanebo, H.J., et al, 1993).

Em centros japoneses as taxas de sobrevida aos 5 anos são de 96.6% para o estágio I, 72% para o estágio II, 44.8% para o estágio III e 7.7% para o estágio IV. A sobrevida global aos 5 anos é taxada acima dos 50%, e taxas superiores a 70% são descritas para ressecções curativas, enquanto a mortalidade hospitalar é aproximadamente 2% (Kinoshita, T., et al, 1993).

As diferenças na técnica cirúrgica são em parte responsáveis por estes melhores resultados. No Japão a gastrectomia total em combinação com a ressecção em bloco de órgãos adjacentes assim como a dissecação linfática alargada é realizada mais frequentemente do que nos países ocidentais. Os investigadores japoneses acreditam que esta abordagem agressiva é responsável pela melhor taxa de sobrevida específica para o estadió tumoral (Maruyama, K., et al, 1989; Bonenkamp, J.J., et al, 1993).

Outros factores que podem contribuir para a diferença de resultados são a menor idade dos doentes japoneses, a menor incidência de co-morbilidades sistémicas como a doença cardiovascular e a menor incidência de obesidade (Jansen, E.P.M., et al, 2005).

Na última década a dissecação D2 tornou-se mais popular no ocidente, mas a variabilidade de resultados é grande. Estudos não randomizados têm relatado taxas de mortalidade pós-cirúrgicas entre os 3-8%, taxas de morbilidade entre os 22-38%, e taxas de sobrevida aos 5 anos entre os 26,3-55% para dissecações D2 (Siewert, J.R., et al, 1993; Wanebo, H.J., et al, 1996; de Manzoni, G., et al, 1996).

Dois grandes estudos multicêntricos que compararam as dissecações D1 e D2 foram publicados: o Dutch Gastric Cancer Trial (DGCT) (Hartgrink, H.H., et al, 2004; Bonenkamp, J.J., et al, 1995) e o British Medical Research Council Gastric Cancer Surgical Trial (MRC) (Cuschieri, A., et al, 1999).

No MRC, dos 737 doentes com adenocarcinoma gástrico, 337 foram considerados inelegíveis por laparotomia de estadiamento devido a doença avançada e 400 foram distribuídos aleatoriamente (200 para D1 e 200 para D2). A mortalidade pós-operatória foi significativamente maior para o grupo D2 (13% vs 6.5% para D1; $P = 0.04$). As complicações pós-operatórias também foram superiores no grupo D2 (46% vs 28% para D1; $P < 0.001$), sendo que as mais frequentes foram deiscência anastomótica (26% vs 11% para D1), complicações cardíacas (8% vs 2% para D1) e complicações respiratórias (8% vs 5% para D1). As taxas de sobrevida foram de 35% para D1 e 33% para D2. Os resultados a longo prazo ainda não foram publicados.

No estudo holandês participaram 80 hospitais para comparar morbilidade, mortalidade hospitalar e risco de recidiva após ressecção linfática D1 ou D2.

Entre 1989 e 1993, 996 doentes foram distribuídos aleatoriamente, dos quais 711 (380 para D1 e 331 para D2) foram submetidos a tratamento com intenção curativa e 285 necessitaram de tratamento paliativo.

Após a ressecção curativa, os doentes do grupo D2 tiveram maior taxa de mortalidade (10% vs 4% para D1; $P = 0.004$) e tiveram também mais complicações (43% vs 25% para D1; $P < 0.001$) o que levou ao prolongamento da hospitalização.

As complicações mais frequentes foram: hemorragia (5% vs 2% para D1), deiscência anastomótica (9% vs 4% para D1) e infecção abdominal (17% vs 8% para D1).

Na avaliação mais recente, verifica-se que o follow-up médio para todos os doentes é de onze (11) anos (6.8 – 13.1 anos). Aos 11 anos, a taxa de sobrevida é de 30% para D1 e de 35% para D2 ($P = 0.53$). O risco de recaída é de 70% para D1 e de 65% para D2 ($P = 0.43$).

Se forem excluídas as mortes hospitalares as taxas de sobrevida são de 32% para D1 e de 39% para D2. O risco de recaída destes pacientes é a favor do grupo de ressecção D2.

Numa análise univariada dos 711 doentes não se demonstra impacto significativo nas taxas de sobrevida dos grupos D1 e D2.

O único subgrupo que tende a beneficiar é o grupo com doença N2: se a mortalidade hospitalar for excluída, há vantagem em termos de taxa de sobrevida e taxa de recaída para os doentes N2 que foram submetidos a dissecação D2. Além disso, há diferença na sobrevida após 11anos, quer tenham sido removidos < 15 gânglios, entre 15 a 25 gânglios ou > 25 gânglios.

Ambos os estudos demonstraram a mesma tendência: não há vantagem na sobrevida para a ressecção alargada D2 e como tal não há suporte para as

dissecções D2 em doentes ocidentais (Hartgrink, H.H., et al, 2004; Cuschieri, A., et al, 1999)

McCulloch, P., et al (2003) publicaram uma meta-análise de estudos randomizados e não-randomizados que não mostrou benefício para a dissecção alargada de gânglios linfáticos.

No estudo DGCT o risco relativo para mortalidade e morbilidade é superior a 1 para a dissecção D2, esplenectomia, pancreatectomia e idade superior a 70 anos (mortalidade apenas) (Hartgrink, H.H., et al, 2004).

A esplenectomia e a pancreatectomia são factores de risco importantes para a morbilidade e mortalidade hospitalar após dissecção D2 (Csendes, A., et al, 2002) com efeitos adversos significativos na sobrevida (Bozzetti, F., et al, 1999).

A ressecção do baço e do pâncreas em D2 só se justificava para permitir a remoção adequada dos grupos 10 e 11. Metástases nestes grupos estão associadas a pior prognóstico.

Na análise de subgrupo dos doentes do estudo DGCT que não foram sujeitos a esplenectomia (n=546), verificou-se que ocorreram complicações mais frequentemente em D2 do que em D1 (35% e 23% respectivamente). A mortalidade hospitalar não foi significativamente diferente, mas para estes pacientes, a sobrevida média foi significativamente melhor no grupo submetido a dissecção D2 (6,67 anos) em comparação com o grupo de dissecção D1 (5,77 anos). No grupo de pacientes que não foram sujeitos a pancreatectomia (n=603), a morbilidade bem como a mortalidade hospitalar foram significativamente mais elevadas no grupo D2, mas sobrevida média foi significativamente melhor (6,43 / 5,67 anos). Portanto, parece haver uma melhoria da sobrevida associada a uma dissecção linfática

alargada se procedimentos que possam aumentar a morbidade e mortalidade, como pancreatectomia e esplenectomia poderem ser evitados.

Com base nestas constatações, uma linfadenectomia chamado "sobre-D1" poderia ser recommendada. A remoção do baço e pâncreas são apenas recomendadas quando há invasão tumoral destes órgãos (van de Velde, C.J.H., et al, 2003)

Com o envelhecimento da sociedade ocidental, mais pacientes idosos serão diagnosticado com cancro do estômago. Num estudo sobre adenocarcinoma gástrico em idosos, ficou demonstrado que não existe diferença de taxa ressecção e cura entre diferentes grupos etários, mas a mortalidade hospitalar aumenta com o aumento da idade, especialmente quando esta é superior a 75 anos. Dissecções linfáticas extensas (D2) em doentes idosos estão associadas a maior mortalidade hospital. A análise multivariada destes dados mostrou que o grupo etário superior a 65 anos tinha um risco relativo de 4,35 de morte hospitalar comparativamente com doentes mais jovens (Sasako, M., 1997). A sobrevida aos cinco anos de sobrevivência é significativamente melhor para os doentes com menos de 65 anos de idade. Apesar de a idade ser muitas vezes considerado como um importante factor prognóstico menor, é hoje uma convicção generalizada de que as gastrectomias não devem ser escusadas nos pacientes idosos, mas que dissecções linfáticas alargadas o devem ser.

RADIOTERAPIA

Uma grande porção de recorrências locoregionais é encontrada nos gânglios linfáticos, no leito gástrico ou nas anastomoses (Smalley, S.R., et al, 2002; Landry, J., et al, 1990)

Apesar de eficaz como tratamento paliativo para a hemorragia gástrica em tumores irressecáveis, a radiação por si só não tem benefício na sobrevida desses casos (Moertel, C.G., et al, 1969).

A radioterapia pode ser aplicada intraoperatoriamente, pré ou pós-cirurgicamente na forma de radioterapia por feixe externo.

Apesar da radioterapia intra-operatória ter mostrado efeitos favoráveis no controlo locoregional da doença, esta técnica ainda não ganhou grande aceitação na comunidade oncológica, o que provavelmente se deve a razões logísticas, ao risco aumentado de sequelas neurológicas tardias e porque surgiram mais técnicas de radioterapia de feixe externo.

RADIOTERAPIA PÓS-OPERATÓRIA

Radioterapia adjuvante em casos de cancros gástricos operáveis foi avaliada em diversos estudos. No grupo de estudo British Stomach Cancer (Hallissey, M.T., et al, 1994), 436 doentes foram aleatoriamente distribuídos entre diversos grupos: cirurgia apenas, cirurgia seguida de radioterapia 45-50Gy ou cirurgia mais 8 sessões de quimioterapia FAM (fluorouracil, doxorubicina, e mitomicina). Foram excluídos doentes com doença nos estádios I e IV. Apenas 58% dos doentes do grupo da quimioterapia completaram os 8 ciclos, enquanto 24% nem começou o tratamento. Este fenómeno de não *compliance* é encontrado frequentemente. A sobrevida após os 5 anos foi de 20% para o grupo apenas submetido a cirurgia; 12% para o grupo sujeito a cirurgia mais radioterapia; e 19% para o grupo que fez quimioterapia após a cirurgia, o que implica diferenças não estatisticamente relevantes entre os três braços do estudo.

A European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Bleiberg, H., et al, 1989) distribuiu 115 doentes sujeitos a cirurgia por 4 variantes de tratamento: radioterapia a 55.5Gy, radioterapia com quimioterapia com fluorouracil a curto prazo, radioterapia com quimioterapia com fluorouracil a longo prazo (1-18meses) e quimioterapia combinada a curto e longo prazo. Após a correcção dos factores de prognóstico (como o estadiamento, idade e tipo de cirurgia), não foram encontradas diferenças significativas entre as 4 variantes.

Na série da Thomas Jefferson University (Philadelphia) (Regine, W.F., et al, 1992) 70 doentes foram tratados apenas com cirurgia enquanto 50 foram sujeitos a terapia adjuvante - quimioterapia em 17, radioterapia em 13, e ambas em 20. Doentes com doença em estadio T3 a T4–N1 a N2 tiveram uma sobrevida aos 5 anos de 4% com o tratamento cirúrgico e de 22% com terapia adjuvante ($P < 0.03$). No grupo tratado apenas com cirurgia, 45% dos doentes desenvolveu uma recaída, enquanto que apenas 19% teve recorrência da doença após tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia.

Em resumo: apesar de a radioterapia pós-operatória poder ter um impacto relativamente favorável no controlo loco-regional, não há evidência indiscutível de que possa trazer benefício considerável para a sobrevida.

RADIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA

Em teoria, a radioterapia pré-operatória é um conceito interessante na medida em que nenhum doente é perdido por prolongada recuperação pós-cirúrgica, a redução

do tamanho do tumor pode facilitar a cirurgia e o alvo tumoral é mais facilmente delineado.

A desvantagem ocorria quando que não havia disponível nenhum método de estadiamento patológico prévio ao tratamento, mas como a maioria dos casos que ocorrem nos países ocidentais se apresentam em fases avançadas da doença, o sobre-tratamento sobreviria numa minoria de casos, especialmente desde que se começaram a aplicar as técnicas de tomografia computadorizada e de ecocografia endoscópica.

Na década de 1970, na Rússia, foi realizado um ensaio clínico no qual 152 doentes foram distribuídos aleatoriamente entre a cirurgia por si só ou radioterapia com 20 Gy (cinco fracções), utilizando uma fonte de cobalto a semana antes cirurgia. Nos doentes avaliáveis, a sobrevida aos 5 anos foi de 39% após radioterapia e cirurgia e de 30% após apenas cirurgia, que não foi estatisticamente significativo. Mais importante ainda, foi a ausência de aumento de complicações pós-operatórias foi descrito, mas a dose de radiação aplicada foi modesta (Skoropad, V.Y., et al, 2002)

O mesmo grupo de investigadores realizou um ensaio de fase II na década de 1980 no qual 67 doentes receberam o mesmo regime radioactivo pré-cirúrgico combinado com o metronidazol (radio-sensibilizante). Foi alcançada uma sobrevida de 46% (Skoropad, V.Y., et al, 2002)

Na China, um grande estudo prospectivo (Zhang, Z., et al, 1998) distribuiu 370 doentes entre tratamento apenas cirúrgico e cirurgia com radioterapia pré-operatória a 40Gy. A sobrevida após 5 anos foi de 9.8% para o grupo apenas submetido a cirurgia e de 30.1% para o grupo com radioterapia pré-operatória ($P < 0.01$). A ressecabilidade e a taxa de ressecção radical também aumentaram significativamente após radioterapia. A mortalidade operatória e a deiscência

anastomótica não apresentaram diferenças significativas entre os dois braços do estudo.

Apesar deste estudo demonstrar grande vantagem uso de radioterapia neoadjuvante, há poucos dados que apoiem esta teoria, pelo que são necessários estudos confirmatórios.

QUIMIORADIOTERAPIA PÓS-OPERATÓRIA

Um estudo retrospectivo da Mayo Clinic (Henning, G.T., et al, 2000) mostrou que após radioterapia de 50.4Gy combinada com fluorouracil a sobrevida e o controlo locoregional eram mais benéficos para os doentes sem doença residual.

Em 2001 foi publicado um estudo do Southwest Oncology Group (SWOG)/ Intergroup 0116 (Macdonald, J.S., et al, 2001) no qual 556 doentes foram distribuídos aleatoriamente entre cirurgia e cirurgia mais quimioradioterapia pós-cirúrgica. A radioterapia consistiu em emissões de 45Gy em 25 fracções durante 5 semanas; as sessões de fluorouracil e leucovorina foram feitas antes da radioterapia, na 1ª e última semana de radioterapia e 2 sessões antes do fim da radioterapia. Apesar de se ter registado significativa toxicidade aguda no grupo da quimioradioterapia, 41% dos doentes em estágio III e 4% dos doentes em estágio IV, a sobrevida média foi de 27 meses para o grupo submetido apenas a cirurgia e 36 meses após quimioradioterapia, que foi a maior sobrevida até então reportada. A sobrevida sem recaída foi de 19 meses no grupo da cirurgia e de 30 meses no grupo da quimioradioterapia. Desde a publicação deste relatório que a quimioradioterapia se tornou um tratamento padrão nos Estados Unidos. Contudo muitos criticaram o estudo, focando principalmente a cirurgia sub-ótima. Na realidade 54% de todos os

doentes foi sujeito a dissecação linfática D0, o que, por si só, poderia ser um factor determinativo da sobrevida. Por outro lado os doentes de ambos os braços do estudo apresentavam alto risco de recaída: mais de dois terços dos doentes tinham tumores T3 ou T4, e 85% apresentavam metástases ganglionares. Numa análise de subgrupo do estudo SWOG, verificou-se que o benefício para a sobrevida com a quimiorradioterapia foi encontrado após ressecções D0 ou D1, mas não após ressecções D2.

O estudo SWOG teve inicio nos anos 90, quando o conceito de quimiorradioterapia ainda não estava totalmente aceite, porém, estudos subsequentes em outros tipos de neoplasia como cancro do pulmão de células não pequenas, cancro da cabeça e pescoço, cancro do colo do útero, cancro do esófago e cancro anal, demonstraram que a quimiorradioterapia intensiva, em comparação com a radioterapia, pode aumentar os benefícios para o doente, quando usada como tratamento (neo)adjuvante e/ou pode prolongar a sobrevida livre de recaída, tal como Jansen, E.P.M., et al, em 2005.

Em particular, os protocolos em que os pacientes são expostos a radiação e a quimioterapia radiosensibilizante (exemplo, cisplatino) diariamente, parecem demonstrar efeito benéfico. O paclitaxel também parece ter propriedades radiosensibilizantes e administrado conjuntamente com radioterapia 45Gy em cancros gástricos inoperáveis, resulta numa resposta de 56% e numa taxa de ressecção completa de 40% (Safran, H., et al, 2000).

Em conclusão: pela primeira vez na história do tratamento do cancro gástrico, num grande estudo prospectivo randomizado, foi demonstrado o benefício para a sobrevida da terapia adjuvante em doentes ocidentais.

Apesar de haver questões como a optimização da radioterapia e da quimioterapia e o valor da quimiorradioterapia após uma ressecção com dissecação ganglionar D1 extensa, que têm de ser resolvidos, a quimiorradioterapia pós-cirúrgica parece um conceito promissor que merece ser desenvolvido.

QUIMIORADIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA

Desde que a quimiorradioterapia pré-operatória mostrou ter um impacto benéfico no resultado pós-cirúrgico dos cancros esofágico e rectal que esta abordagem tem sido explorada para o cancro gástrico. Uma vez que a terapêutica neoadjuvante provoca a redução do tamanho do tumor, a taxa de ressecção cirúrgica de tumores com margens negativas parece aumentar.

Em 2004 foi publicado um estudo multi-institucional, conduzido por Ajani, J.A, et al, com o objectivo de avaliar a taxa de ressecção R0, a taxa de resposta patológica completa (pathCR), e as taxas de segurança e sobrevivência em doentes com carcinoma gástrico ressecável.

Foram elegíveis doentes operáveis com adenocarcinoma localizado. O estadiamento também incluiu uma laparoscopia e eco-endoscopia. Os doentes receberam até dois ciclos de 28 dias de quimioterapia com fluorouracil, leucovorina, e cisplatina, seguido de 45 Gy de radiação com concomitante fluorouracil. Vinte e oito (85%) dos 33 doentes do estudo foram submetidos a cirurgia, sendo tentada linfadenectomia D2 – numero médio de gânglios removidos foi 16. A ressecção de outros órgão só foi feita em caso de invasão. A resposta patológica completa (pathCP) e parcial (pathPR) foi encontrada em 64% dos doentes operados. Estes doentes apresentaram uma

sobrevida média de 64 meses, o que foi significativamente superior à sobrevida de 13 meses nos doentes que não atingiram resposta patológica completa nem parcial. No ano seguinte foi publicado um outro estudo pelo mesmo grupo de investigadores (Ajani, J.A, et al, 2005) em que 41 doentes com cancro gástrico operável receberam dois ciclos contínuos de fluorouracil, cisplatina e paclitaxel seguido de 45 Gy de radioterapia adicionados de novas doses de fluorouracil e paclitaxel. Foi atingida uma ressecção R0 em 78% dos doentes; foi encontrada resposta patológica completa em 20% e parcial em 15%. As respostas patológicas, ressecção R0 e o estágio T e N pós-operatório e foram correlacionados com a sobrevida global e livre de doença.

Assim, teoricamente, a quimioradioterapia pré-operatória unifica o benefício comprovado da quimioradioterapia com as vantagens de uma abordagem neoadjuvante, e, por isso, merece ser mais explorada em ensaios clínicos.

QUIMIOTERAPIA

Com o desenvolvimento de regimes mais eficazes, o uso de quimioterapia pré-operatória foi considerada com o objectivo de diminuir o estadio tumoral, melhorar a ressecabilidade e a sobrevida. Estudos piloto com o uso de quimioterapia neoadjuvante mostraram resultados promissores.

O estudo randomizado levado a cabo pela DGCT (Hartgrink, H.H., et al, 2004), contudo, não foi capaz de mostrar nenhum benefício adicional da quimioterapia neoadjuvante. Provavelmente este facto esteve relacionado com o esquema usado: FAMTX (fluorouracil, doxorrubicina e metotrexato).

No Reino Unido, o estudo MRC, iniciado em 1994, usando 3 sessões de ECF (epirrubicina, cisplatina e fluorouracil) pré e pós-cirurgicamente em 500 doentes, mostrou, nos seus dados preliminares publicados em 2003, resultados muito promissores para a quimioterapia neo-adjuvante, com 10% mais de cancros ressecáveis e com aumento da sobrevida livre de doença (Allum, W., et al, 2003)

Muitos estudos têm sido levados a cabo em neoplasias gástricas operáveis, usando quimioterapia neo-adjuvante. Todos estes estudos têm feito parte de diversas meta-análises que demonstram nenhum ou apenas um benefício modesto na sobrevida. A maioria dos esquemas de quimioterapia usados nestes estudos obtiveram baixas taxas de respostas e estão hoje desactualizados.

No entanto, uma meta-análise levada a cabo por Wagner, A.D., et al (2006) demonstrou uma pequena mas consistente e estatisticamente significativa vantagem de aproximadamente 1 mês na sobrevida média dos doentes com adenocarcinoma gástrico inoperável sujeitos a quimioterapia. Contudo, uma vez que este benefício foi alcançado a expensas do aumento da toxicidade, o risco/benefício deve ser pesado e, como tal, pode ser controverso. O impacto da toxicidade da quimioterapia na qualidade de vida dos doentes não foi suficientemente estudado. Nesta meta-análise também se observou que os melhores resultados são conseguidos com um regime de 3 fármacos, contendo fluorouracil, uma antraciclina (epirrubicina) e cisplatina. Entre os regimes que administram fluorouracil, exibem maior taxa de mortalidade por toxicidade os que o aplicam por bolus do que os que o aplicam por infusão. Concluiu-se também que os regimes com irinotecano têm um efeito benéfico sobre a sobrevida (que se traduz em 1 mês), além de ter uma menor taxa de mortalidade relacionada com o tratamento. As taxas de toxicidade hematológica, renal e neurológica foram menores, mas aumentaram os episódios de diarreia. Como tal a

dupla irinotecano/fluorouracil parece uma alternativa aceitável à fluorouracil/cisplatina, pois apresenta um perfil de toxicidade favorável, mas nunca foi comparada com a combinação de 3 fármacos.

Em conclusão:

O seguimento, a longo prazo, do maior estudo comparativo da dissecação D1 e D2 mostra, claramente, que não há melhoria na sobrevida nem na diminuição do número de recaídas (Hartgrink, H.H., et al, 2004). Dissecação extensa dos gânglios linfáticos demonstra um aumento da morbilidade e mortalidade hospitalar – contudo este facto não é consensual, uma vez que algumas equipas de investigadores já demonstraram reduções nestas taxas, como foi o caso da equipa liderada por Liaño, A.D., num estudo publicado em 2008.

A ressecção do pâncreas e do baço tem grande influência na morbilidade e mortalidade pós-operatória. Pancreatoesplenectomia era executada para permitir a remoção dos grupos ganglionares 10 e 11, no entanto, o possível benefício desta remoção é mínimo (Hartgrink, H.H., et al, 2004). Como tal, a remoção do pâncreas e do baço deve ser evitada e exclusivamente efectuada quando há infiltração tumoral. Uma análise do subgrupo do mesmo estudo mostra que pode ocorrer benefício significativo com dissecações D2, sendo, portanto recomendada uma dissecação ganglionar supra-D1 ou D1+.

A centralização destes procedimentos de alto risco pode ser benéfica em termos de mortalidade e morbilidade.

O valor do tratamento adicional com quimiorradioterapia foi demonstrado nas situações pós cirurgia com dissecação linfática D0 e D1. O benefício após dissecação D2 ainda está por provar.

Os diferentes tipos histológicos têm diferentes comportamentos biológicos que se reflectem em padrões de recorrência alternados o que, em ultima análise, influencia a escolha da estratégia (neo)adjuvante.

O tratamento locoregional para o adenocarcinoma gástrico irá encontrar o seu ponto de excelência algures entre a melhor cirurgia radical e o tratamento radioterapêutico ou quimioterapêutico ou associados, com a toxicidade mais aceitável.

Os resultados promissores do perfil genético e de nomogramas que possam predizer a sobrevida específica, podem, num futuro próximo, ajudar a discriminar os doentes com alto risco de recaída e seleccionar aqueles que mais provavelmente beneficiarão de tratamento multimodal (Jansen, E.P.M., et al, 2005).

PROGNÓSTICO

Diversas variáveis têm vindo a ser identificadas ao longo dos anos como factores independentes de prognóstico.

Estadio

Tem sido demonstrado consistentemente que o estadio patológico tem significado prognóstico tanto para a sobrevida aos 5 anos como para as taxas de recidiva local. Siewert, J.R. et al (1998), num estudo observacional, multicêntrico, prospectivo, demonstraram que uma razão entre o número gânglios removidos positivos para doença e número total de gânglios removidos superior a 20% era o único e mais importante factor prognóstico independente ($P < 0.0001$), seguido pelo status de tumor residual ($P < 0.0001$) e da classificação T ($P < 0,0001$). Numa análise multivariada de um subgrupo de doentes com tumores completamente ressecados (R0), os mesmos investigadores confirmaram o estadio ganglionar como o preditor mais importante, seguido pela classificação T.

Grau de diferenciação

Grau de diferenciação refere-se ao tipo de especialização das células do tumor. Esta característica tem sido positivamente correlacionada com a agressividade da neoplasia. A patologia classifica os tumores em uma de três categorias: bem, moderadamente, ou pouco diferenciadas / anaplásico. Embora o grau de diferenciação seja rotineiramente relatado nos relatórios da anatomia patológica, o impacto prognóstico, no que concerne ao cancro do estômago, continua por ser elucidado, uma vez que vários estudos retrospectivos não reconheceram o grau de diferenciação como um factor de prognóstico independente (Adachi, Y., et al, 2000; Takahashi I, et al, 2000, Kim TH, et al, 2000)

Tamanho

O tamanho do tumor primário, medido em maior dimensão, foi identificado em vários estudos retrospectivos como tendo significado prognóstico (Yokota, T. et al, 2000; Adachi, Y., et al, 2000). Estes estudos sugerem que o aumento do diâmetro do tumor está associado a metástases ganglionares com a redução da sobrevida aos 5 anos. Isto foi confirmado num estudo prospectivo randomizado que demonstrou que o tamanho da neoplasia foi um factor prognóstico independente, numa análise multivariada ($P < 0.0002$) em doentes com tumores de margens livres (Siewert, J.R. et al, 1998).

Localização do Tumor

O local do tumor tem várias importantes implicações no tratamento e prognóstico do carcinoma gástrico. Embora existam estudos que tenham demonstrado ausência de associação entre local e prognóstico (Yokota, T., et al, 2000; Takahashi I., et al, 2000; Kim TH, et al, 2000) em oposição, vários estudos demonstraram que o carcinoma gástrico do terço proximal do estômago representa uma entidade clínica distinta com implicações prognósticas específicas (Yokota, T., et al, 2000; Adachi, Y., et al, 2000; Pinto-de-Sousa, J., et al, 2001). Um estudo de 2001 liderado por Pinto de Sousa sugere que os tumores proximais têm, com maior frequência, maior dimensão, penetração mural mais extensa, invasão venosa, metastização ganglionar, e, atingindo estádios mais avançados, uma pior sobrevida global do que os tumores da porção gástrica distal. Os tumores proximais podem exigir, deste modo, uma abordagem cirúrgica diferente, baseada num comportamento biológico potencialmente diferente.

Invasão Linfática e Vascular

A presença de êmbolos tumorais no seio dos vasos e linfáticos peritumorais tem, recentemente, gerado interesse como um potencial indicador independente de prognóstico. Alguns estudos têm demonstrado que o envolvimento dos gânglios é um preditor de sobrevivência, estatisticamente significativo, assim como, a presença de êmbolos tumorais que influencia significativamente reincidência e a mortalidade após ressecção curativa (Yokota, T., et al, 1999 e 2000). Yokota, T. et al (1999) defendem que a invasão linfática manteve a sua importância (RR=11,43) mesmo quando comparada com outras variáveis significativas numa análise multivariada. Estes resultados foram confirmados recentemente num relatório de Hyung, W.J et al (2002) que referiram mau prognóstico associado a fase T avançada e a presença de invasão vascular. Kooby, D.A. et al (2003) demonstraram igualmente que, em doentes com invasão ganglionar negativa, a invasão vascular é um factor de prognóstico negativo independente e pode ser um preditor de agressividade biológica.

Idade e género

Nem a idade nem o género têm sido demonstrados como importantes factores de prognóstico de morte nos casos de carcinoma recorrente ou metastático (Siewert, J.R. et al, 1998; Kikuchi, S., et al, 2000; Medina-Franco, H., et al, 2000)

Dois pequenos estudos retrospectivos (Yokota, T., et al, 2000; Kim, T.H., et al, 2000), numa análise de subgrupo, identificaram a idade como uma variável de prognóstico importante enquanto num outro estudo (Medina-Franco, H., et al, 2000), a influência da idade não foi considerada um valor independente de prognóstico.

Este último estudo determinou que a sobrevivência foi estabelecida pelo estadio da lesão e pelo tipo de ressecção.

Outros factores

Vários outros factores têm sido implicados no aumento da recorrência local e diminuição da sobrevivência no carcinoma gástrico. Alguns marcadores tumorais (p53, E-cadherina, CD-34, c-ErbB2, CA 72-4, CEA) têm, recentemente, ganho popularidade como potenciais indicadores prognósticos para a previsão do comportamento do tumor (Pinto-de-Sousa, J., et al, 2001; Gaspar MJ, et al, 2001; Allgayer H, et al, 2000; Starzynska T, et al, 1996). Estes marcadores são susceptíveis de ganhar importância pois o domínio da análise da expressão genética continua a expandir-se. Outros factores incluem perfuração tumor, cirurgia de urgência e transfusão de sangue.

A determinação do prognóstico da doença pode ser encarada sobre dois pontos de vista. Por um lado previsão do prognóstico fornece informações aos doentes e clínicos sobre o futuro rumo e história natural da doença e, por outro lado, permite uma análise comparativa de um dado resultado entre duas ou mais populações (Fletcher R, et a, 1996; Saunders L, et al, 2002)

Estudos prognósticos envolvem muitas vezes comparações entre dois ou mais grupos de pacientes que diferem em relação ao estado da sua doença. Podem ser construídas curvas de sobrevivência para cada grupo. Alternativamente, vários modelos podem ser utilizados para incorporar tanto o tempo como o efeito de vários factores num dado resultado na análise. Esta análise pode ser utilizada para

identificar a combinação de factores que melhor prediz o prognóstico de um grupo de doentes ou o efeito de factores individuais, de forma independente.

Os métodos de análise de sobrevivência têm sido amplamente aplicados ao estudo do carcinoma gástrico para determinar o significado dos factores prognósticos com o objectivo de orientar decisões clínicas.

Recentemente, estudos de sobrevivência têm originado modelos preditivos com diversas variáveis baseados em factores clínico-patológicos, ligando-os, ao mesmo tempo, a vias moleculares. Esta abordagem incorpora perfis de expressão genética, representando o comportamento biológico dos tumores, e pode ser utilizada para orientar tratamentos cirúrgicos e a terapia adjuvante (Dicken, B.J., et al, 2005).

SEGUIMIENTO

Apesar de haver um amplo acordo no que diz respeito ao estadiamento, classificação, e cirurgia de carcinoma gástrico, não há consenso em matéria de acompanhamento após a gastrectomia. Follow-up varia entre investigações perante a suspeita clínica de recidiva e intensas pesquisas para a detecção precoce de recorrências, partindo do princípio de que este seguimento melhora a sobrevida e a qualidade de vida do doente. A recidiva do cancro gástrico ocorre locorregionalmente ou por metástases à distância.

Recidivas locais detectados por endoscopia ou por tomografia computadorizada são invariavelmente incuráveis. Para os tumores gástricos precoces, a endoscopia pode detectar novos casos primários, mas a frequência de diagnóstico destes casos iniciais é baixa, e é necessária a execução de muitos milhares de endoscopias para detectar casos potencialmente operáveis neste estadio. A TC é muito melhor a detectar metástases hepáticas e, embora estas sejam geralmente múltiplas e inressecáveis, existem vários relatórios de boa sobrevida após ressecção hepática de metástase isolada.

Os marcadores tumorais têm sido usados com algum sucesso para detectar recorrências subclínicas e poderiam ser usados para direccionar procedimentos mais invasivos ou onerosos. Na quimioterapia, muitos mais novos agentes são promissores na forma como melhoram significativamente a sobrevivência mas, de novo, a evidência de maior benefício, quando administrados antes de o paciente se tornar sintomático, é inexistente (Whiting, J., et al, 2006).

A cirurgia do carcinoma gástrico é, cada vez mais, bem sucedida.

No Ocidente, as unidades com interesses especiais em tumores do estômago têm melhorado a proporção de cancros que são diagnosticados em estágio

potencialmente curativo para 63% e são relatadas taxas de sobrevivência aos 5 anos de 70% para resecções R0 (Hallisey, M.T., et al, 1990; Sue-Ling, H.M., et al, 1993). A centralização de serviços, o diagnóstico precoce, e a cirurgia com maior taxa de sucesso aumentou muito o número de doentes que necessitam de acompanhamento. Numa unidade que executa 50 resecções R0 por ano, aproximadamente 150 doentes serão submetidos a um acompanhamento em 5 anos, e 200 em 10 anos. No Japão e outros países da Ásia Oriental onde grandes unidades de saúde executam mais de 500 gastrectomias por ano, sendo a maioria nas primeiras fases da doença, os problemas de seguimento são aumentados em, pelo menos, uma ordem de magnitude (Whiting, J., et al, 2006).

Há três razões principais para a follow-up: detectar problemas associados com a operação, recolher dados de resultados e detectar a doença recorrente. Muitas unidades investigam activamente os doentes, a fim de detectar recorrências numa fase precoce e assintomática, na esperança de que isso levará a uma melhoria dos resultados alcançados. Contudo, nem a American Society of Clinical Oncology (ASCO) nem a Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) têm guidelines descritas para o follow-up.

Esta falta de orientação não é surpreendente, dada a escassez de evidências indiscutíveis nesta matéria e a falta estudos controlados randomizados completos. Na ausência de protocolos, as unidades cirúrgicas têm adoptado regimes bastante díspares, e numa discussão sobre o seguimento de cancro gástrico envolvendo centros dos Estados Unidos, Reino Unido, e Japão, a única constante foi a consulta ambulatoria (Jonhson, F.E., et al, 1997). A endoscopia rotineira era realizada em quase todos os centros a doentes de alto risco (pT3, pT4) - a recorrência da doença neste grupo raramente é curável. As recomendações para a realização de

tomografia computadorizada variavam de não a executar de todo, até a sua execução bianualmente durante 5 anos, havendo pouco acordo no que respeita a que testes são úteis, com que frequência devem ser realizados, e durante que período de tempo. Globalmente, há pouco consenso sobre o regime de acompanhamento adequado, assim como a eficácia de tais programas continua mal documentada (Whiting, J., et al, 2006).

O cancro do estômago tem quatro grandes padrões de recidiva: recidiva local (leito gástrico ou gânglios linfáticos gástricos regionais), disseminação peritoneal, metastização hepática e metastização à distância.

No Ocidente, o padrão de recorrência tende a ser local. Numa série italiana com 215 recorrências de 441 gastrectomias, 96 (45%) sofreram recidiva local, 57 (27%) hepática, 77 (36%) peritoneal, e 20 (9%) metástases distantes (Roviello, F., et al, 2003)

No Oriente, o padrão é diferente, com menos recorrências locais. Numa série do Japão, de 939 pacientes operados, houve 207 recorrências, dos quais 130 tiveram registros completos. Recorrência local foi de 29 (22%), 56 (43%) foram peritoneais, 43 (33%) hepáticas, e 27 (21%) distantes, e 25% tiveram recorrências em múltiplos sítios (Maehara, Y., et al, 2000). Numa outra grande série de 508 pacientes coreanos com recidiva de carcinoma gástrico, de um conjunto de 2328 pacientes operados, 425 tiveram recorrência em apenas um sítio, 98 (23%) tiveram recidiva local, 172 (40%) tiveram recidiva peritoneal, 75 (18%) tinha lesões hepáticas secundárias, e 80 (19%) apresentavam metástases à distância (Yoo, C.H., et al, 2000). A mais menor taxa de recidiva local no Oriente parece estar relacionada com a execução rotineira linfadenectomia D2 (Schwarz, R.E., et al, 2002).

Os factores de risco para recorrência incluem maior estadio da doença inicial, carcinomas indiferenciados (tipo difuso, segundo a classificação de Lauren), e tumores proximais (Yoo, C.H., et al, 2000)

O carcinoma gástrico precoce tem um prognóstico muito mais favorável, e, numa publicação a partir da investigação de Sano, T., et al (1993) de um universo 1475 doentes com carcinoma gástrico precoce, apenas 1,4% apresentaram doença recorrente. Das 20 recidivas, 11 eram em múltiplos sítios, uma foi peritoneal, 4 eram locais, e de 4 foram hematológicas.

É vantajoso ter-se uma noção da escala temporal segundo a qual a doença recorre. O consenso parece ser que mais de dois terços das recidivas ocorrem nos primeiros 3 anos, e que menos de 10% ocorre após 5 anos (Katai, H., et al, 1994; Koderá, Y., et al, 2003). No caso do carcinoma gástrico precoce, há uma disparidade no que concerne aos tempos de recidiva. Lee, H.J., et al (2003) relatam que a maioria (62%) das recidivas são detectada em menos de 2 anos e menos de 10% ocorre após 5 anos, enquanto Sano, T., et al (1993) observaram que a mortalidade por recorrências ocorre mais tarde: 23% ocorrem após 5 anos e apenas 40% ocorrem dentro dos primeiros 3 anos.

Há evidências de que características patológicas específicas do tumor ressecado podem fornecer uma previsão sobre o modo provável de reincidência, permitindo que os planos de follow-up possam ser modificados. Por exemplo, para tumores T1/2 N0 com indícios histológicos de infiltração venosa capilar, a recorrência é, invariavelmente, por metástases hepáticas. Apesar de as lesões ósseas secundárias serem relativamente pouco frequentes, em tumores pouco diferenciados ou de células em anel de sinete, com envolvimento ganglionar extenso, elas são mais susceptíveis, e algumas podem reagir a quimioterapia (Hironaka, S.I., 2000).

O seguimento intensivo tem o potencial para detectar novos casos de cancro gástrico no remanescente do estômago, e estas segundas neoplasias são, muitas vezes, receptivas a tratamento (Thorban, S., et al, 2000; Han, S.L., et al, 2003). Contudo, após gastrectomia por doença benigna, a incidência de novas lesões neoplásicas é baixa, comparando com o cancro gástrico primário (Lundegarth, G., et al, 1988; Han, S.L., et al, 2003) e, pelo menos, um estudo não randomizado demonstrou que não havia benefício na vigilância endoscópica deste grupo (Stael von Holsstein, C., et al, 1991).

São muitas as investigações que podem ser utilizadas para detectar recorrências do adenocarcinoma gástrico, e estas podem ser divididas em endoscopia, imagiologia e análises sanguíneas (Whiting, J., et al, 2006)

Endoscopia tem a capacidade de detectar recidivas intraluminais com um elevado grau de precisão e também permite para detectar cancros numa fase precoce potencialmente tratável (Whiting, J., et al, 2006)

A utilização de marcadores tumorais tornou-se mais comuns. Os níveis de antigénio Carcinoembrionário (CEA) e antígeno carbohidrato (CA) 19-9 são facilmente determinados por uma simples análise de sangue e têm relatado sensibilidades de entre 16% e 65% para cada marcador individualmente, aumentando para até 85%, se ambos forem utilizados (Tas, F., et al, 2001; Lai, I.R., et al, 2002; Takahashi, Y., et al, 2003). Aumentos nos níveis séricos dos marcadores são habitualmente vistos antes da detecção clínicas de recidiva, e num estudo prospectivo, concluiu-se que ambos os marcadores tumorais foram indicadores úteis de reincidência, mesmo em doentes cujos tumores originais não os fez expressar (Takahashi, Y., et al, 2003;

Ikeda, Y., et al, 2003). Outros marcadores tumorais, como CA 72-4 e CA 125, foram investigados, mas as sensibilidades relatadas são significativamente inferiores às observadas para o CEA e CA 19-9 (Lai, I.R., et al, 2002). Lai, I.R., et al (2002) ainda admitem que nível sérico pré-operatório de CA 72-4 se correlaciona com o estadiamento da doença, mas concluem que não é um predictor independente para a recidiva clínica em doentes que foram submetidos a cirurgia.

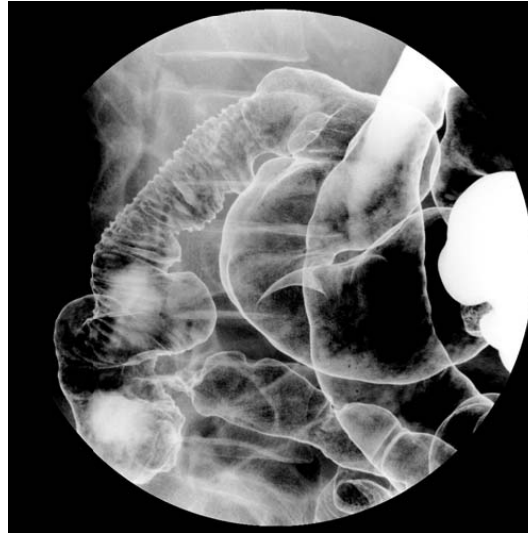
Os relatórios sobre o uso de imagens na detecção de recorrência adenocarcinoma gástrico são poucos. A capacidade de imagiologia para detectar reincidência é pobre e isso tem sido reconhecida na concepção dos estudos de quimioterapia. A capacidade para detectar metástases hepáticas é provavelmente sobrestimada, e tem sido analisada em meta-análises recentes de testes que comparam a precisão de várias técnicas de imagem. Quando a foi requerida uma especificidade igual ou superior a 85%, o método mais sensível foi 18F-fluorodeoxiglicose tomografia por emissão de positrões (18FDG-PET) com uma sensibilidade de 90%, seguida pela ressonância magnética (76%), TC (72%), e ecografia (55%), tal como concluíram Kinkel, K., et al, na sua meta-análise publicada em 2002.

A capacidade da TC de diagnosticar um carcinoma primário do estômago não é tão boa como a sua capacidade para estadiar um cancro conhecidos, e há uma troca directa entre sensibilidade e especificidade (Insko, E.K., et al, 2003).

Assim como apresenta imprecisões na detecção de metástases hepáticas e recidivas locais, a imagem de Rx convencional não é eficaz na detecção de doença peritoneal, que representa cerca de 40% das recorrências (Whiting, J., et al, 2006). O enema opaco tem sido descrito como útil no diagnóstico da reincidência de cancro

colorectal (Meyers, M.A., et al, 1972), e alguns institutos japoneses têm utilizado este método para confirmar a presença da doença peritoneal clinicamente suspeita.

Figura 8: Enema baritado mostrando a aparência típica em fole causada pela disseminação peritoneal



Fonte: Whiting, J., Sano, T., Saka, M., Fukagawa, T., et al, 2006, *Follow-up of gastric cancer: a review*. *Gastric cancer*; 9:74–81

A partir da discussão anterior, pode ser concluído que a imagiologia, na investigação de recorrências assintomáticas tem muitas limitações, apresentando falsos-negativos e falso-positivos. Os estudos imagiológicos parecem ser mais úteis quando há uma suspeita clínica de recorrência, como pode ocorrer perante o aumento dos marcadores tumorais. A PET pode ser especialmente útil nos casos em que os resultados de imagem convencionais são equívocos, uma vez que pode confirmar ou refutar a presença de recidiva, na maioria dos casos (Jadvar, H., et al, 2003)

Globalmente, a capacidade de detectar recidivas assintomáticas - apesar do follow-up intensivo - é pobre, com a proporção da detecção dessas reincidências variando de apenas 22% para 45% (Kodera, Y., et al, 2003; Bohner, H., et al, 2000).

A literatura sobre os benefícios do acompanhamento intensivo adenocarcinoma gástrico é escassa. Não há nenhum estudo controlado randomizado e os relatórios são mais ou retrospectivos ou observacionais. Poucos descrevem alguma coisa que não seja a detecção de recorrências ou mortalidade como os parâmetros primários, e a implicação é que a reincidência equivale à morte, como reviram Whiting, J., et al (2006). Dois estudos sobre a eficácia do follow-up intenso, obtiveram conclusões negativas no que respeita ao seu benefício. No estudo de Koderá, Y., et al (2003) foi detectada doença assintomática em 88 pacientes e 109 que apresentaram-na sintomaticamente. As recorrências assintomáticas eram mais prováveis de ser no fígado ou na forma de metástases à distância. Mais doentes com doença assintomática do que sintomática foram sujeitos a quimioterapia (88% vs 72%) e a ressecção de metástases (10 vs 5), mas nenhuma destas diferenças foi significativa. Nenhum doente foi curado e não houve qualquer melhoria na sobrevida global a partir do momento da operação original. Bohner, H., et al, (2000), também não encontraram nenhum benefício num follow-up intenso. Neste estudo dois grupos foram comparados. O primeiro grupo incluía os doentes cuja reincidência foi detectada por follow-up de rotina prévio ao desenvolvimento dos sinais clínicos (grupo assintomático). O segundo grupo consistia nos pacientes que desenvolveram sintomas clínicos devido a uma reincidência que foi detectada posteriormente (grupo sintomático). Dos 184 doentes que entram no follow-up de rotina, 135 foram submetidos a gastrectomia potencialmente curativa. Sessenta e sete pacientes (49,6%) tiveram recorrências. Apenas 15 (22,3%) pertenciam ao grupo assintomático e 52 (77,7%) ao grupo sintomática. O intervalo de tempo que decorreu até à recidiva não foi diferente entre os 2 grupos (17,1 vs 18,0 meses).

Quimioterapia foi realizada com maior frequência no grupo assintomático e a sua sobrevida foi mais longa (8,4 vs 5,9 meses). Esta diferença terá sido devida ao tempo que o paciente permaneceu assintomático (em média 43 meses). Não foi visto nenhum efeito nem da detecção precoce nem da quimioterapia. No grupo assintomático a existência de metástases à distância era comum, enquanto a recidiva no grupo sintomático foi mais frequentemente local, mas esta diferença não atingiu significado estatístico. Concluiu-se que o seguimento de rotina após gastrectomia por cancro gástrico não contribui para a detecção precoce da recidiva da neoplasia, pois mesmo com o acompanhamento intensivo, a maior parte das recorrências não são detectadas até se tornarem sintomáticas.

A prova de que a detecção precoce de doenças recorrentes irá conduzir a uma melhor sobrevida também é inexistente. A natureza do adenocarcinoma gástrico torna a maioria das recorrências incuráveis por cirurgia, seja qual for o seu estadió de apresentação (Maehara, Y., et al, 2000; Yoo, C.H., et al, 2000), e a sobrevivência e benefícios da quimioterapia pequenos, assim como alguns estudos demonstram ausência de benefício para a sobrevida de doentes tratados precocemente para recorrências assintomáticas (Kodera, Y., et al, 2003; Bohner, H., et al, 2000).

Tem sido argumentado que o seguimento pode beneficiar o bem-estar psicológico do doente. Embora seja verdade que resultados negativos podem ser tranquilizadores, não há evidência de que testes mais complexos tenham maior benefício psicológico do que investigações simples. Os doentes acreditam que testes negativos significam que eles estão livres de doença e que a detecção precoce de recidiva dar-lhes-á hipótese de tratamento curativo. No entanto, bem-estar psicológico de um doente pode ser esmagado pela positividade de um teste. E

se este for realmente indicativo de uma recidiva, o conhecimento que a cura não é possível pode deixar uma sombra permanente ao longo do resto da vida do doente. Se o teste for um falso positivo, que pode ser muito difícil de refutar, a incerteza do diagnóstico pode invocar ansiedade significativa (Whiting, J. et al, 2006).

De qualquer das formas, o seguimento é importante. A recolha de dados para avaliar os resultados do tratamento é vital para que a qualidade dos tratamentos seja melhorada, e há poucas dúvidas de que muitos pacientes usufruem apenas com a consulta com os seus médicos. No entanto é importante a consciencialização das limitações do acompanhamento e da existência de uma quantidade enorme de tempo e de dinheiro a serem gastos em investigações com pouca evidência de benefício. Nestes dias de medicina baseada em evidências e rigorosos controlos financeiros, é necessário um grande estudo randomizado, controlado e prospetivo para determinar quais os reais benefícios do follow-up intenso e do tratamento precoce de recidiva, tal como concluiu na sua revisão Whiting, J. et al, (2006).

PREVENÇÃO

São ainda especulativas as razões do declínio na incidência do cancro gástrico. No entanto, as notáveis alterações temporais, a variável incidência em termos geográficos e a observação de que o risco de cancro se modificou em duas gerações quando populações migraram de áreas de alto risco para zonas de baixo risco, suportam a hipótese de que os factores ambientais, provavelmente operando durante as idades precoces da vida, são cruciais na etiologia deste tumor. Consequentemente, a prevenção é possível (Dinis de Freitas, 2002)

A pesquisa etiológica demonstrou que o elevado consumo de vegetais e frutas está consistentemente associado a uma diminuição do risco de cancro. Existem muitos agentes potencialmente anti-cancerígenos nestas fontes alimentares. No entanto, as duas substâncias que aparentemente são mais importantes na prevenção da carcinogénese gástrica, são o ácido ascórbico e os carotenóides.

O ácido ascórbico pode bloquear a formação intragástrica de compostos nitrosos, protege contra a peroxidação lipídica, aumenta a eficácia da vitamina E e tem funções no sistema imunitário. Nos doentes com gastrite crónica, a concentração de ácido ascórbico diminui nos intervalos entre as refeições. Há quem propugne a sua utilização diária, designadamente nestas situações (Dinis de Freitas, 2002).

Os carotenóides, que derivam quase inteiramente de alimentos como a cenoura, o tomate e os vegetais verdes, podem ser protectores na medida em que fixam certos radicais livres e aumentam a capacidade imunitária (Dinis de Freitas, 2002).

Dado que o tabaco constitui um moderado factor de risco do cancro do estômago, recomenda-se que os fumadores cessem esse hábito.

Em certos sectores, defende-se que a prevenção do adenocarcinoma gástrico poderia passar pela erradicação da infecção por *H. pylori*, tendo em consideração a sua vinculação causal com esse tumor. Essa estratégia poderá ser válida no plano teórico, mas é impraticável no momento actual. Está ainda por esclarecer se a erradicação desta infecção em populações de alto risco determina uma redução na incidência de cancro gástrico (Malfertheiner, P., et al, 2006).

Desenvolvem-se actualmente grandes esforços no desenvolvimento de uma vacina anti-*H. pylori*. Será uma outra forma de reduzir esta infecção e eventualmente contribuir para a prevenção de cancro do estômago (Dinis de Freitas, 2002).

O objectivo dos rastreios de massas (em populações assintomáticas) ou dos rastreios de vigilância (em indivíduos em risco) é a detecção e o diagnóstico do carcinoma gástrico num estadio inicial e, como tal, potencialmente curável (Fenogilo-Preiser, C., et al, 2000).

O rastreio de massas para a detecção precoce de cancro do estômago é custo-efectivo e recomendado para as regiões de alta incidência, como o Japão ou a China, onde cerca de 50 a 80% das neoplasias são carcinomas gástricos iniciais (Fenogilo-Preiser, C., et al, 2000).

Na América do Norte não há um programa de rastreio oficial. A American Society for Gastrointestinal Endoscopy recomenda a vigilância endoscópica para indivíduos de alto risco como os que tenham história de adenoma gástrico, polipose adenomatosa familiar, cancro do cólon hereditário não-polipoide, síndrome de Peutz-Jegthers ou doença de Ménétrier, a cada 1-2 anos. O rastreio endoscópico/radiológico de

massas não é recomendado em áreas de baixa incidência como o Canadá e os EUA (Gore, R., 1997)

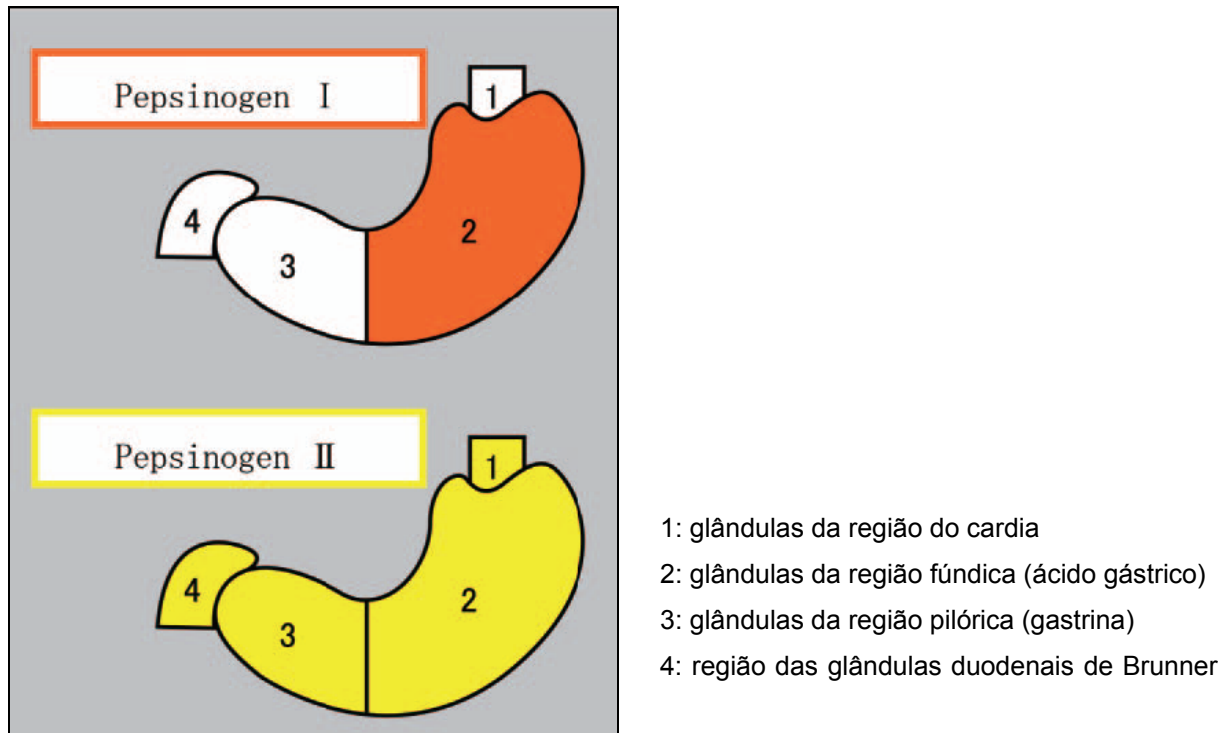
Desde a década de 1990 que o teste do pepsinogênio sérico, como marcador da gastrite atrófica, tem sido incorporado em programas de rastreamento do carcinoma gástrico, a título experimental, para identificar pessoas que beneficiariam de um rastreamento para o cancro gástrico (Miki, K., et al, 1993; Kodoi, A., et al, 1995; Yashihara, M., et al, 1997; Miki, K., et al, 2003). Desde que existem disponíveis comercialmente kits de doseamento do pepsinogênio sérico, que inúmeros centros no Japão têm medido os níveis de pepsinogênio sérico como uma parte do rastreamento do cancro gástrico (Miki, K., et al, 1993; Kodoi, A., et al, 1995; Yashihara, M., et al, 1997; Miki, K., et al, 2003). Após 15 anos de experiência, a eficácia do teste do pepsinogênio começa a ser reconhecido.

O pepsinogênio é um precursor para a pepsina, uma das enzimas digestivas produzidas especificamente na mucosa gástrica. O estômago humano produz 2 isozimogênios, o pepsinogênio I (PGI) e o pepsinogênio II (PGII), com diferentes propriedades bioquímicas e imunológicas (Samloff, I.M., et al, 1971). Estudos histológicos baseados em imunohistoquímica utilizando anticorpos específicos ou hibridização *in situ* têm identificado as células que produzem PGI e PGII (Samloff, I.M., et al, 1971 e 1973; Sano, J., et al, 1989).

Enquanto o PGI é produzido nas células-chefe e nas células mucosas do colo, o PGII é produzido não só nessas células mas também nas células das glândulas de Brunner duodenais, pilóricas e do cardia. A distribuição das células produtoras do PGII é assim generalizada por todo o estômago até ao duodeno. Histologicamente, a localização das células produtoras de PGI é limitada a uma glândula secretora de

ácido, a glândula fúndica, e as células produtoras de PGII são observadas nas glândulas fúndica e pilórica (área secretora de gastrina) e nas glândulas duodenais.

Figura 9: Relação entre a distribuição de pepsinogénio na mucosa gástrica e a secreção de ácido gástrico e gastrina



Fonte: Mukoubayashi, C., Yanaoka, K., Ohata, H., et al, 2007, Serum pepsinogen and gastric cancer screening, Intern Med, 46, pp. 261-266

O pepsinogénio é principalmente secretado no lúmen do estômago mas 1% do total entra no fluxo sanguíneo, embora o mecanismo seja desconhecido. Estudos publicados têm esclarecido que os níveis séricos de pepsinogénio reflectem a morfologia e função da mucosa gástrica e também diversas condições patológicas, como a inflamação, tal como reviu (Samloff, I.M., et al, 1982; Sipponen, P., et al, 1985; Nomuora, A.M.Y., et al, 1980, Miki, K., et al, 1987)

Durante o processo de gastrite atrofica crónica, a atrofia da mucosa avança no sentido de distal para proximal, e o nível de PGI e a razão PGI/PGII diminuem com esta progressão. Estas alterações nos níveis séricos de pepsinogénio são

cl clinicamente importantes pois reflectem a distribuiçãõ única das células epiteliais gástricas produtoras deste péptido (Samloff, I.M., et al, 1982; Sipponen, P., et al, 1985; Nomuora, A.M.Y., et al, 1980, Miki, K., et al, 1987)

O teste do pepsinogénio é baseado na correlaçãõ entre a gastrite atrófica crónica e o desenvolvimento de cancro do estômago, por um lado, e na correlaçãõ entre a gastrite atrófica crónica e a diminuiçãõ do nível sérico de pepsinogénio, por outro.

Através da introduçãõ do teste de pepsinogénio, que permite a identificaçãõ de indivíduos com alto risco para neoplasia gástrica, e da subsequente aplicaçãõ de endoscopia em pessoas com teste de rastreio de pepsinogénio positivo, a eficiênciã da detecçãõ do adenocarcinoma gástrico pode melhorar muito (Mukoubayashi, C., et al, 2007).

Do ponto vista de complementaridade da radiografia convencional, foram propostos por Mukoubayashi, C., et al (2007) os quatro métodos de rastreio, utilizando o teste de pepsinogénio.

No Método Concorrente, sãõ executados ao mesmo tempo o teste do pepsinogénio e imagens de Rx. Se, por um lado, este método é ideal para a detecçãõ precoce, porque este dois testes têm diferentes mecanismos de detecçãõ, por outro, é caro e o número de indivíduos que requer um exame mais aprofundado por endoscopia é maior do que nos outros três métodos.

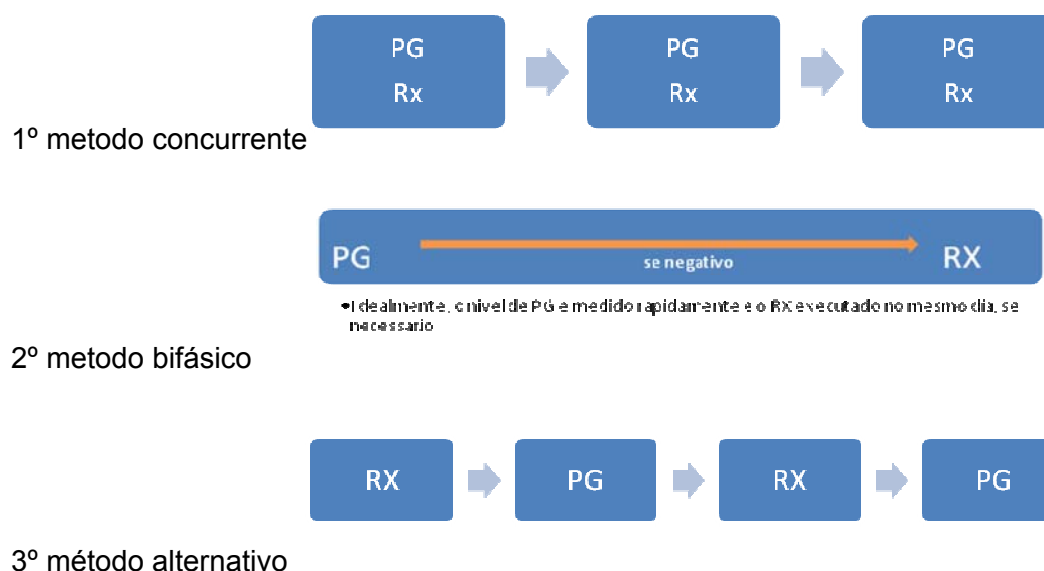
No Método Bifásico, o teste do pepsinogénio sérico é realizado para a detecçãõ do adenocarcinoma inicial e as imagens de Rx sãõ executadas para detectar lesões malignas em doentes com a análise sérica negativa, isto é, indivíduos em risco de desenvolver cancro do estômago mas que tenham uma gastrite atrófica leve. Com este método, os resultados do teste do pepsinogénio sérico deveriam, idealmente,

estar disponíveis rapidamente, para que as imagens radiológicas pudessem ser realizadas no mesmo dia, se necessário.

Em terceiro lugar, no Método Alternativo, o doseamento do pepsinogénio e as imagens radiológicas são realizadas em anos alternados. Este método não é útil para populações dinâmicas, tais como a de grandes cidades, mas pode ser útil para populações estáticas, como em locais de trabalho.


Por último, o Método do Pepsinogénio não inclui as imagens de raios-X com bário, e o rastreio de cancro pode ser combinado com um *check-up* geral de saúde, que pode ser realizado através de análise de amostras de sangue. No entanto, tal como descrito, existem cancros gástricos que são pepsinogénio-negativos, que representam 30-40% do total de adenocarcinomas gástricos e estas neoplasias podem facilmente escapar a esta forma de rastreio. Contudo, este método é útil para incentivar a população a submeter-se ao rastreio do cancro do estômago.

Figura 10: Procedimentos possíveis com teste de pepsinogénio





4º método do pepsinogénio

 indica o período de 1 ano

Fonte: Mukoubayashi, C., Yanaoka, K., Ohata, H., et al, 2007, Serum pepsinogen and gastric cancer screening, Intern Med, 46, pp. 261-266

Os valores de cutoff habituais são $PGI \leq 50\mu\text{g/L}$ e razão $PGI/PGII \leq 3.0$ (Mukoubayashi, C., et al, 2007).

Ohata, H., et al (2005), utilizaram o método concorrente de rastreio numa população de 17647 homens com idades compreendidas entre os 40 e os 60 anos, observada por um período de 7 anos (1995-2002), e observaram que a taxa de detecção de cancro do estômago foi 0,28% mais elevada do que com o método convencional de Rx baritado com fotofluorografia (0,1%), esclarecendo que este método é mais eficiente para detectar neoplasias gástricas do que o método convencional.

Dos adenocarcinomas detectados, 63% eram pepsinogénio-positivos e 69,4% eram positivos na radiografia digital, mas apenas 32,7% foram positivos em ambos os exames. Do total das neoplasias detectadas, 88% encontravam-se no estadio precoce. Dos carcinomas em estadio precoce, 100% manifestou-se por alterações no teste do pepsinogénio sérico, 83% foram detectados por radiografia digital e 81% foram detectados por ambos.

Além disso, o tamanho das neoplasias detectadas pelo teste do pepsinogénio foi significativamente menor do que o detectado por radiografia digital, sendo que 89% eram tumores intramucosos. Inversamente, os tumores intramucosos só representavam cerca de metade dos cancros detectados por radiografia digital.

O teste do pepsinogénio é, portanto, útil na detecção de pequenos cancros que surgem da mucosa gástrica atrófica e que macroscopicamente tendem a ser elevados e histologicamente diferenciados. Como tal, este método de rastreio é mais eficaz como método de detecção de tumores em estadios iniciais, permitindo a sua remoção cirúrgica ou por ressecção endoscópica da mucosa.

Estes investigadores concluíram que o teste do pepsinogénio melhora a qualidade de vida dos doentes, porque os tumores gástricos podem ser detectados nas fases iniciais. Além disso, o custo para a detecção de um único caso é muito menor em comparação ao rastreio convencional.

Como o teste do pepsinogénio e o exame imagiológico por radiografia digital detectam o carcinoma gástrico com base em diferentes mecanismos clínico-patológicos, uma combinação dos dois métodos pode melhorar a eficácia do rastreio e diminuir a taxa de mortalidade por este carcinoma, a longo prazo (Mukoubayashi, C., et al, 2007).

Um outro estudo, liderado por Ohata, H., em 2004, seguiu durante cerca de 8 anos, um grupo de 5000 homens de meia-idade, com o objectivo de estudar a gastrite atrófica como factor de risco base para o carcinoma gástrico, em relação com o *H. pylori*. A infecção por *H. pylori* foi avaliada com base nos anticorpos séricos IgG anti-Hp, enquanto os avanços da gastrite atrófica crónica foram avaliados com base nos testes do pepsinogénio, sendo que os critérios de positividade eram: PGI \leq 70 μ g/L e razão PGI/PGII \leq 3.0. Os doentes foram divididos em 4 grupos: Grupo A em que foram incluídos indivíduos sem infecção e com estômago saudável, Grupo B em que foram incluídos indivíduos com infecção por *H. pylori*, mas sem gastrite atrófica, Grupo C em que foram incluídos os doentes com gastrite atrófica induzida pela infecção por *H. pylori* e o Grupo D em que foram incluídos indivíduos com gastrite

atrófica extensa em conjunto com metaplasia intestinal generalizada, o que levou a uma redução da quantidade de bactérias *H. pylori* no estômago e, finalmente, a sua erradicação espontânea. Assim, o grupo D incluía um grupo de indivíduos com gastrite metaplásica. Os resultados esclareceram que o carcinoma gástrico era extremamente raro no Grupo A (indivíduos com estômagos saudáveis e sem infecção pelo *H.pylori*). Embora sejam necessárias mais investigações, indivíduos pertencentes ao Grupo A, podem ser excluídos do rastreio do cancro gástrico.

A eficácia do rastreio para o cancro do estômago pode ser melhorada por meio de testes efectuados a indivíduos com as características dos doentes dos grupos B-D. Como a radiografia com duplo contraste de bário é eficaz em detectar lesões com uma morfologia ulcerada ou deprimida podem ser indicados para doentes do Grupo B nos quais não há redução da secreção ácida e lesões cancerosas tendem a ser deprimidas ou ulceradas. Em contrapartida, a endoscopia deve ser realizada em pessoas dos grupos C e D (grupos de alto risco), nos quais há diminuição da secreção ácida e os tumores tendem a ter uma morfologia elevada.

Tabela 7: Resultados do estudo de associação da progressão da gastrite crónica atrófica com a infecção por *H. pylori* para o risco de carcinoma gástrico

	Grupo A Hp (-); PG (-)	Grupo B Hp (+); PG (-)	Grupo C Hp (+); PG (+)	Grupo D Hp (-); PG (+)
Incidência anual de cancro gástrico	0%	0,10%	0,25%	1%
Razão para a população total	20%	50%	30%	0,70%
Método de rastreio	Possibilidade de exclusão do rastreio para cancro gástrico	RX	Endoscopia	

Hp: anticorpo sérico anti-*H. pylori*; PG: pepsinogénio sérico

Fonte: Mukoubayashi, C., Yanaoka, K., Ohata, H., et al, 2007, Serum pepsinogen and gastric cancer screening, Intern Med, 46, pp. 261-266

Estes resultados sugerem que, no futuro, o rastreio do carcinoma gástrico deve ser realizado após avaliação individual do risco de cancro com base na combinação dos níveis séricos de pepsinogénio e de anticorpo anti-Hp. A radiografia digital, por ser altamente sensível, melhora a eficiência do rastreio do carcinoma gástrico.

No entanto, para afinar ainda mais o programa ideal para os rastreios, deverão ser conduzidos mais estudos para apurar como e em que os grupos de indivíduos estes exames devem ser realizados.

CONCLUSÕES

Por todo o mundo são ainda diagnosticados cerca de 900 000 novos casos de adenocarcinoma gástrico por ano, fazendo desta patologia uma das formas mais comuns de cancro entre homens e mulheres. Há uma grande variação entre as populações de alto risco (no Este asiático, América do Sul e Europa do Leste) e de baixo risco. No entanto, as taxas de incidência têm vindo a decrescer nas últimas décadas. Em oposição, tem vindo a ser relatado um maior número de diagnósticos de cancro na região proximal do estômago ou cardia. Nesta área é necessário melhorar a consistência dos dados tendo em vista a melhor descrição epidemiológica, nomeadamente dos locais intra-gástricos da neoplasia. Por outro lado exigem-se mais estudos sobre a relação dieta e cancro gástrico, para se clarificar o papel de frutas, vegetais, sal e outros alimentos e nutrientes na etiologia desta patologia.

Os dados epidemiológicos apontam no sentido de uma forte associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e o adenocarcinoma gástrico. Como foi verificado que, em alguns doentes, as lesões pré-cancerosas não progrediram, ou até mesmo regrediram, aconselha-se que o tratamento da infecção seja ponderado em todos os doentes. Por outro lado, a progressão da cascata de acontecimentos carcinogénicos tem sido demonstrada em doentes após a erradicação deste microorganismo, o que sugere a existência de um ponto de não-retorno, depois do qual as alterações genéticas existentes são irreversíveis. Tendo em conta que a política de rastreio e tratamento de massas nem sempre é aplicável, a prevenção deve ser uma realidade nos subgrupos de doentes de alto risco.

Sabe-se hoje que a carcinogénese do adenocarcinoma gástrico é um fenómeno muito complexo, no qual, para além da infecção por *H. pylori* e dos agentes ambientais, participam factores genéticos e epigenético. Apesar de terem sido

propostas vias de carcinogénese diferentes para os tipos diferenciado e indiferenciado de carcinoma, estes subtipos histológicos partilham algumas alterações genéticas. Actualmente, a histologia e o estadiamento patológico são as maiores variáveis de prognóstico na prática clínica, no entanto a análise genética revelou numerosas associações com características patológicas, comportamentos tumorais e prognóstico, revelando-se úteis, num futuro próximo, para a abordagem clínica do doente. São indispensáveis mais investigações no campo molecular que permitam uma melhor compreensão destas alterações e em última análise uma melhoria no rastreio, classificação, e tratamento dos doentes com adenocarcinoma gástrico.

No que respeita ao diagnóstico, é imperativo uma mudança de atitude dos endoscopistas que deverão estar alerta para um potencial carcinoma gástrico, examinando cuidadosamente o estômago em busca de lesões precoces.

A cirurgia é a pedra basilar do tratamento do adenocarcinoma gástrico com intenção curativa. O tratamento convencional envolve gastrectomia subtotal distal ou gastrectomia total dependendo do local da lesão. A ressecção laparoscopia está bem estabelecida no Japão e tem-se desenvolvido rapidamente noutros locais, mas o seu papel e resultados ainda não estão bem definidos. A dissecação ganglionar radical é controversa, sendo, contudo, aceite que uma dissecação D0 é inaceitável.

A cirurgia paliativa tem-se tornado cada vez menos importante com o desenvolvimento das recentes técnicas de radioterapia intraoperatória e endoscopia. Apesar do prognóstico para o adenocarcinoma gástrico ser obscuro, a possibilidade de sobrevida a longo prazo melhorou substancialmente nos últimos anos. Para isso também contribuiu a administração de esquemas quimioterapêuticos combinados,

contudo, são imprescindíveis mais estudos científicos na área das terapêuticas adjuvantes, neoadjuvantes e peri-operatórias.

Em toda parte, afigura-se que a política de seguimento seja, decidida tanto pela disponibilidade financeira, tecnológica e humana da instituição de saúde como por outra base de evidência. Tendo em conta que a detecção precoce de tumores recorrentes é uma questão delicada tanto para os doentes como para os médicos, considerando a quantidade de tempo e de dinheiro investido em acções de acompanhamento e a falta de evidência de eficácia, são necessários mais estudos controlados que permitam certificar e padronizar qual o melhor esquema de seguimento.

REFERÊNCIAS

- Adachi, Y., Shiraishi, N., Suematsu, T., et al, 2000, Most important lymph node information in gastric cancer: multivariate prognostic study, *Ann Surg Oncol*, vol. 7 pp. 503–507
- Ajani, J.A., Mansfield, P.F., Crane, C.H., et al, 2005, Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: Degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome, *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 1237-1244
- Ajani, J.A., Mansfield, P.F., Janjan, N., et al, 2004, Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol*, vol. 22, pp. 2774-2780
- Akahoshi, K. Chijiwa, Y., Hamada, S., et al, 1998, Pretreatment staging of endoscopically early gastric cancer with 15Mhz ultrasound catheter probe, *Gastrointest Endosc*, vol. 48, no. 5, pp. 470-476.
- Alexander H., Kelsen D., Tepper J., 1993, Cancer of the stomach. In: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, (eds.) *Cancer: principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, pp. 818-848
- Allgayer, H., Babic, R., Gruetzner, K.U., et al, 2000, c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol*, vol. 18, pp. 2201–2209.
- Allum, W., Cunningham, D., Weeden, S., 2003, For the UK NCRI Upper GI Clinical Studies Group: Peri-operative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: Randomised controlled trial (the MAGIC Trial). *Proc Am Soc Clin Oncol*, vol. 22, pp. 249
- Almeida, R., Silva, E., Santos-Silva, F., et al, 2003, Expression of intestine-specific transcription factors, CDX1 and CDX2, in intestinal metaplasia and gastric carcinomas, *J Pathol*, vol. 199, pp. 36-40.
- American Joint Committee on Cancer, 1993, *Manual for staging of cancer*. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 20.
- Amieva, M.R., & El-Omar, E.M., 2008, Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection, *Gastroenterology*, vol. 134, pp. 306-323
- Amieva, M.R., Vogelman, R., Covacci, A., et al, 2003, Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA, *Science*, vol. 300, pp.1430-1434.
- Ando, T., El-Omar, E.M., Goto, Y., et al, 2006, Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastroesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy, *Gut*, vol. 55, no. 2, pp. 158-164
- Ando, T., Goto, Y., Maeda, O., Watanabe, O., Ishiguro, K., 2006, Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer, *World J Gastroenterol*; vol. 12, pp. 181-186
- Antman, K.H., Skarin, A.T., Mayer, R.J., Hargreaves, H.K., Canellos, G.P., 1977, Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine*, vol. 56, pp.1-37.
- Arbour, N.C., Lorenz, E., Schutte, B.C., et al, 2000, TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans, *Nat Genet*, vol. 25, no 2, pp. 187-191.
- Ascaño, J.J., Frierson Jr, H., Moskaluk, C.A., et al, 2001, Inactivation of the E-cadherin gene (CDH1) in sporadic diffuse-type gastric cancer, *Mod Pathol*, vol. 14, pp. 942-949
- Azuma, T., Ito, S., Sato, F., et al., 1998, The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection, *Cancer*, vol. 82, pp. 1013 – 1018

- Baba, H., Maehara, Y., Okuyama, T., et al, 1994, Lymph node metastasis and macroscopic features in early gastric cancer, *Hepatogastroenterol*, vol. 41, pp. 380-383
- Bai, Y.Q., Yamamoto, H., Akiyama, Y., et al, 2002, Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach, *Cancer Lett*, vol. 176, pp. 47-55.
- Barentsz, J., Takahashi, S., Oyen, W., et al, 2006, Commonly used imaging techniques for diagnosis and staging. *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 3234-3244,
- Bearhs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, (eds.) 1992, Manual for staging. American Joint Committee on Cancer. 4th edition. Philadelphia: J. B. Lippincott,.
- Bergman, J.J.G.H.M., Fockens, P., 1999, Endoscopic ultrasonography in patients with gastro-esophageal cancer. *Eur J Ultrasound*, vol. 10, pp. 127-138
- Bhandari, S., Shim, C.S., Kim, J.H., et al, 2004, Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: A comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endosc*, vol. 59, pp. 619-626
- Bird, A.P., 1986, Cp-G islands and the function of DNA methylation, *Nature*, vol. 321, pp. 209-213
- Bjelakovic, G., Nikolova, D., Simonetti, R.G., et al, 2004, Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis, *Lancet*, vol. 364, pp. 1219-1228.
- Black, R.J., Bray, F., Ferlay, J., Parkin, D.M., 1997, Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990, *Eur J Cancer*, vol. 33, pp. 1075-1107
- Bleiberg, H., Goffin, J.C., Dalesio, O., et al, 1989, Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of the gastro-intestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. *Eur J Surg Oncol*, vol. 15, pp. 535-543
- Blot, W.J., 2000, Preventing cancer by disrupting progression of precancerous lesions, *J Natl Cancer Inst*, vol. 92, pp. 1868-1869.
- Bohner, H., Zimmer, T., Hopfenmuller, W., Berger, G., Buhr, H.J, 2000, Detection and prognosis of recurrent gastric cancer — is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? *Hepatogastroenterology*. vol. 47, 1489–1494.
- Bonenkamp, J.J., Songun, I., Hermans, J., et al, 1995, Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*, vol. 345, pp. 745-748
- Bonenkamp, J.J., van de Velde, C.J.H., Kampschöer, G.H.M., et al, 1993, Comparison of factors influencing the prognosis of Japanese, German, and Dutch Gastric cancer patients. *World J Surg*, vol. 17, pp. 410-415
- Borrmann R., 1926, Geschwulste des magens und duodenums, in *Handbuch der Speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Henske, F., Lubarsch, O., (eds), Berlin: Julius Springer, IV-L864–IV-L871
- Botet, J.F., Lighdale, C.J., Zauber, A.G., et al, 1991, Preoperative staging of gastric cancer: Comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology*, vol. 181, pp. 426-432
- Botterweck, A.A., Schouten, L.J., Volovics A., et al, 2000, Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries, *Int J Epidemiol*, vol. 29, pp. 645-654.
- Boussioutas, A., Li, H., Liu, J., et al, 2003, Distinctive patterns of gene expression in premalignant gastric mucosa and gastric cancer, *Cancer Res*, vol. 63, pp. 2569-2577.

- Bozzetti, F., Marubini, E., Bonfanti, G., et al, 1999, Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: Five-year survival rates in a multicenter randomised Italian trial, *Ann Surg*, vol. 230, pp. 170-178
- Brenner, H., Arndt, V., Stegmaier C., et al, 2004, Is *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection, *Gastroenterology*, vol. 121, pp. 784-791.
- Brewster, D.H., Fraser, L.A., Mcknney, P.A. et al, 2000, Socioeconomic status and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and cancer of the gastric cardia in Scotland. *Br J Cancer*, vol. 83, 387-390.
- Brown, J., Winkelman, R., 1968, *Acanthosis nigricans*: a study of 90 cases. *Medicine*, vol. 47, pp. 33-51
- Brunicaudi, F.C., Andersen, D.K., Billiar, T.R., Dunn, D.L, et al, 2005, *Schwartz's Principles of Surgery*, 8th edition, McGraw-Hill
- Calle, E.E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., et al, 2003, Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults, *N Eng J Med*, vol. 348, pp. 1625-1638.
- Carneiro, F., 1997, Classification of gastric carcinoma, *Curr Diag Pathol*, vol. 4, pp. 51-59
- César, A.C.G, Silva, A.E., & Tajara, E.H., 2002, Fatores genéticos e ambientais envolvidos na carcinogênese gástrica, *Arq Gastroenterol*, vol. 39, no. 4, pp. 253-259
- Chen, C.Y., Hsu, J.S., Wu, D.C., 2006, Gastric Cancer: Preoperative Local Staging with 3D Multi-Detector Row CT—Correlation with Surgical and Histopathologic Results, *Radiology*, vol. 242, pp. 472-482
- Chen, C.Y., Wu, D.C., Kang, W.Y., et al, 2006, Staging of gastric cancer with 16-channel MDCT. *Abdom Imaging*, vol. 31, pp. 514-520
- Choi, I.S. & Wu, T.T., 2005, Epigenetic alterations in gastric carcinogenesis, *Cell Res*, 15, pp. 247-254
- Choi, S.W., Choi, J.R., Chung, Y.J., et al, 2000, Prognostic implications of microsatellite genotypes in gastric carcinoma, *Int J Cancer*, vol. 89, pp. 378-383.
- Churin, Y., Al-Ghoul, L., Kepp, O., et al, 2003, *Helicobacter pylori* CagA protein targets the c-Met receptor and enhances the motogenic response, *J Cell Biol*, vol. 161, pp. 249- 255
- Cocco, P., Palli, D., Buiatti E., et al, 1994, Occupational exposures as risk factors for gastric cancer in Italy, *Cancer Causes Control*, vol. 5, pp. 241-248.
- Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy, 1998, *Nutrition Aspects of the Development of Cancer, Report of the Working Group on Diet and Cancer of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy*, 48, London: The Stationery Office.
- Correa, P., Fontham, E.T., Bravo, J.C., et al, 2000, Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of anti-oxidant supplements and anti-*helicobacter pylori* therapy, *J Natl Cancer Inst*, vol. 92, pp. 1881-1888.
- Coyle, W.J., Sedlack, R.E., Nemecek, et al, 1999, Eradication of *Helicobacter pylori* normalizes elevated mucosal levels of epidermal growth factor and its receptor, *Am J Gastroenterol*, vol. 94, 2885-2889.
- Crawford, J. 1994, The gastrointestinal tract. In *Pathologic Basis of Disease*, Robbins, S.L.C.R., Kumar, V., Schoen, F.J., (eds) Philadelphia: WB Saunders Co; pp. 755–783.
- Cuschieri, A., Weeden, S., Fielding, J., et al, 1999, Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial, *Br J Cancer*, vol. 79, pp. 1522-1530.

- Danesh, B.J., Buke, M., Newman, J., et al, 1985, Comparison of weight, depth and diagnostic accuracy of specimens obtained with 16 different biopsy forceps designed for upper gastrointestinal endoscopy, *Gut*, vol. 26, pp. 227-231
- Dantzig, P., 1973, Sign of Leser-Trelat. *Arch Dermatol*; vol. 108, pp.700-701.
- Day D.W., Jass J.R., Price A.B., et al, (eds), 2003, *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*, 4th edition, Oxford, Blackwell Publishing
- de Manzoni, G., Verlato, G., Guglielmi, A., et al, 1996, Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg*, vol. 83, pp. 1604-1607,
- De Stefani, E., Correa, P., Boffetta, P., et al, 2004, Dietary patterns and risk os gastric cancer: a case-control study in Uruguay, *Gastric Cancer*, vol. 7, pp. 211-220.
- Devesa SS., Blot WJ. & Fraumeni Jr. JF., 1998, Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States, *Cancer*, vol. 83, pp. 2049-2053.
- Dicionário médico
- Dicken, B.J., Bigam, D.L., Cass, C., et al, 2005, Gastric Adenocarcinoma: review and considerations for future directions, *Annals of Surgery*, vol. 241, no. 1, pp. 27-39
- Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, et al, 2003, Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia, *Gastrointest Endosc*, vol. 57, pp. 498-504.
- Dinis-Ribeiro, M. & Lomba Viana, H, 2003, Diagnóstico endoscópico do adenocarcinoma gástrico in *Carcinoma gástrico*, Carneiro Chaves, F. & Lomba Viana., (eds), *Biblioteca Gastroenterológica*, Permanyer Portugal, pp. 44-54.
- Dinis-Ribeiro, M., Costa-Pereira, A., Lopes, C., et al, 2003, Associated second primary tumors in patients with gastric cancer. Validity of chromoendoscopy and magnification endoscopy in the diagnosis of intestinal metaplasia and gastric dysplasia, *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 57, pp. 498-504
- Ekström, A.M., Held, M., Hansson, L.E., et al, 2001, Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection, *Gastroenterology*, vol. 121, pp. 784-791.
- El-Omar, E.M., 2001, The importance of interleukin 1 beta in Helicobacter pylori associated disease, *Gut*, vol. 48, no. 6, pp. 743-747.
- El-Omar, E.M., 2006, Role of host genes in sporadic gastric cancer, in *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, vol. 20, no. 4, pp. 675-686
- El-Omar, E.M., Carrington, M., Chow W.H. et al, 2000, Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer, *Nature*, vol. 404, pp. 298-402.
- El-Omar, E.M., Carrington, M., Chow, W.H., et al, 2000, Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer, *Nature*, vol. 404, no. 6776, pp. 398-402
- El-Omar, E.M., Rabkin, C.S., Gammon, M.D. et al, 2003, Increased risk of noncardia gastric cancer associated with pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms, *Gastroenterology*, vol. 124, pp.1193-1201.
- El-Omar, E.M., Rabkin, C.S., Gammon, M.D., et al, 2003, Increased risk of non cardia gastric cancer associated with proinflamatory cytokine gene polymorphisms, *Gastroenterology*, vol. 124, no. 5, pp. 1193-1201
- Endoh, Y., Tamnra, T., Motoyama, T., 1999, Well differentiated adenocarcinoma mimicking complete – type intestinal metaplasia in the stomach, *Hnm Pathol*, vol. 30, pp. 826-832.

- ESGE Guidelines Guidelines of the european society of gastrointestinal endoscopy (ESGE), 1996, Endoscopic ultrasonography, Part I: Technique and upper gastrointestinal tract, *Endoscopy*, vol. 28, pp. 474-479.
- Esteller, M., & Herman J.G., 2002, Cancer as na epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours, *J Pathol*, vol. 196, pp. 1-7.
- Esteller, M., & Herman, J.G., 2004, Generating mutations but providing chemosensitivity. The role of O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase in human cancer, *Oncogene*, vol. 23, pp. 1-8.
- Esteller, M., 2005, Aberrant DNA methylation as a cancer-inducing mechanism, *Annu Ver Pharmacol Toxicol*, vol. 45, pp. 629-656
- Everett S.M., & Axon A.T.R., 1998, Early gastric cancer: disease or pseudodisease? *Lancet*, vol. 351, pp. 1350–1352
- Fang, D.C., Jass, J.R., Wang, D.X., et al, 1999, Infrequent loss of heterogozity of APC/MCC and DCC genes in gastric cancer showing DNA microsatellite instability, *J Clin Pathol*, vol. 52, pp. 504-508.
- Farrell, J. & Wang, T.C., 2003, The biology of gastric cancer, in *Gastrointestinal Cancer*, eds, Rustgi, A.K. & Crawford, J., W.B. Saunders, pp. 299-320.
- Fenoglio-Preiser, C., Carneiro, F., Correa P, et al, 2000, Gastric carcinoma. In: Hamilton S, Aaltonin L, eds. *Pathology and Genetics. Tumors of the Digestive System*, vol 1. Lyon, France: Lyon Press; pp. 37–52.
- Fenoglio-Preiser, C.M., Wng, J., Stemmermann, G.N., et al, 2003, TP53 and gastric carcinoma: a review, *Hum Mutat*, vol. 21, pp. 258-270
- Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin DM., 2004, *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC CancerBase No. 5, Version 2.0. Lyon: IARCPress;
- Figueiredo, C., Machado, J.C., Pharoah, P., et al, 2001, Helicobacter pylori strain specific differences in genetic content, identified by microarray, influence host inflammatory responses, *J Clin Invest*, vol. 107, pp. 611-620.
- Figueiredo, C., Machado, J.C., Pharoah, P., et al, 2002, Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: na opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma, *J Natl Cancer Inst*, vol. 94, no. 22, pp. 1680-1687.
- Filipe, M.I., Osborn, M., Linehan, et al, 1995, Expression of transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor and epidermal growth factor in precursor lesions to gastric cancer, *Br J Cancer*, 71, pp. 30-36
- Fiocca, R., Luinetti, O., Villani, L., et al, 2001, Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of gastric carcinoma interactions between genetic alterations, cellular phenotype and cancer histotype, *Hepatogastroenterology*, vol. 48, pp. 1523-1530.
- Fleischauer, A.T., Poole, C. & Arab, L., 2000, Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colo-rectal and stomach cancers, *Am J clin Nutr*, vol. 72, pp. 1047-1052.
- Fleisher, A.S., Esteller, M. Wang, S. et al, 1999, Hypermethylation of the hMLH1 gene promoter in human gastric cancers with microsatellite instability, *Cancer Res*, vol. 59, pp. 1090-1095.
- Fletcher, J., Wirz, A., Young, J., et al, 2001, Unbuffered highly acidic gastric juice exists ate the gastroesophageal junction after a meal, *Gastroenterology*, 1 vol. 21, pp. 775-783.
- Fletcher, R., Fletcher, S., Wagner, E. Prognosis. In: *Clinical Epidemiology. The Essentials*, Satterfield, T. (ed), 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1996 pp. 111–135.

- Forman, D. & Burley VJ., 2006, Gastric Cancer: global pattern of the disease and an overview of the environmental risk factors in *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, vol. 20, no. 4, pp. 633-649
- Forman, D., 1998, Lessons from ongoing intervention studies in *Helicobacter pylori*: Basic Mechanisms to Clinical Cure, Hunt, R.H. & Tytgat G.N.J. (eds.), Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, pp. 354-361.
- Forman, D., 2002, Counting cancers at the junction – problem of routine statistics, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 14, pp. 99-101.
- Freitas, D. 2002, Tumores do estômago in *Doenças do aparelho digestivo*, 2ª edição, Edição AstraZeneca, pp. 215-242
- Fukuyama, M., Hayashi, Y., Iwasaki, Y., Chong, J., et al, 1994, Epstein-Barr virus associated gastric adenocarcinomas and Epstein-Barr virus infection of the stomach. *Lab. Investig.*, vol. 71, pp. 83 – 81.
- Fusaroli, P. Calleti, G., 2003, Endoscopic ultrasonography, *Endoscopy*, vol. 35, pp. 127-135
- Gaspar, M.J., Arribas, I., Coca, M.C., et al, 2001, Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19–9 and CA 72–4 in gastric carcinoma. *Tumour Biol*, vol. 22, pp. 318 –322.
- Gastric cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up, 2007, *Annals of Oncology*, vol.18, Supplement 2, pp. ii17–ii18
- Gatta, G., Capocaccia, R., Coleman, M.P., et al, 2000, Toward a comparison of survival in American and European cancer patients, *Cancer*, vol. 89, pp. 893-900
- Gologan, A., Graham, D.Y., & Sepulveda, A.R., 2005, Molecular markers in *Helicobacter pylori*-associated gastric carcinogenesis, *Clin Lab Med*, vol. 25, pp. 197-222
- Gonzalez, C.A., Pera, G., Agudo, A., et al, 2003, Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC), *Int J Cancer*, vol. 107, pp. 629-634.
- Gonzalez, C.A., Pera, G., Agudo, A., et al, 2006, Fruit and vegetables intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition (EPIC-EUR-GAST), *Int J Cancer*, vol. 118, pp. 2559-2566.
- Gore, R., 1997, Gastrointestinal cancer. *Radiol Clin North Am*, vol. 35, pp. 295–310.
- Graham, D.Y., Schwartz, J.T., Cain, G.D., et al, 1982, Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma, *Gastroenterology*, vol. 82, pp. 228-231
- Greene, F.L., Compton, C.C., Fritz, A.G., Shah, J.P., Winchester, D.P., (eds) 2006, *AJCC Cancer Staging Atlas*, Springer, New York.
- Grimm, H., Binmoeller, K.F., Hamper, K., Koch, J., et al, 1993, Endosonography for preoperative locoregional staging of esophageal and gastric cancer, *Endoscopy*, vol. 25, pp. 224-230
- Guilford, P., Hopkins, J., Harraway, J., et al, 1998, E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer, *Nature*, vol. 392, pp. 402-405
- Gunderson, L.L., Sosin, H., 1982, Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 8, pp. 1-11
- Hallissey, M.T., Allum, W.H., Jewkes, A.J., Ellis, D.J., Fielding, J.W., 1990, Early detection of gastric cancer. *BMJ*, vol. 301, pp. 513–5.

- Hallissey, M.T., Dunn, J.A., Ward, L.C., et al, 1994, The second British Stomach Cancer group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: Five-year follow up, *Lancet*, vol. 343, pp. 1309-1312
- Hallissey, M.T., Dunn, J.A., Ward, L.C., et al, 1994, The second British Stomach Cancer group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: Five-year follow up, *Lancet*, vol. 343, pp. 1309-1312
- Hamilton, S.R., Aaltonen, L.A. (eds), 2000, WHO classification of tumours, Pathology and Genetics of tumours of the digestive system, Lyon: IARC Press.
- Han SL, Hua YW, Wang CH, et al, 2003, Metastatic pattern of lymph node and surgery for gastric stump cancer. *J Surg Oncol*, vol. 82, pp. 241–246.
- Hartfield, A.R.W, Slavin, G., Segal, A.W., et al, 1975, Importance of the site of endoscopic gastric biopsy in ulcerating lesions of the stomach, *Gut*, vol. 16, pp. 884-886.
- Hartgrink, H.H., van de Velde, C.J.H, Putter, H., et al, 2004, Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer; long-term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol*, vol. 30, pp. 643-649
- Hartgrink, H.H., van de Velde, C.J.H., Putter, H, et al, 2004, Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomised Dutch Gastric Cancer Group trial. *J Clin Oncol*, vol. 22, pp. 2069-2077
- Hasegawa, S., Furukawa, Y., Li, M., et al, 2002, Genome-wide analysis of gene expression in intestinal type gastric cancers using a complementary DNA microarray representing 23 040 genes, *Cancer Res*, vol. 62, pp. 7012-7017.
- Helicobacter and Cancer Collaborative Group, 2001, Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts, *Gut*, vol. 49, pp. 347-353.
- Helicobacter and Cancer Collaborative Group, 2001, Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts, *Gut*, vol. 49, pp. 347-353.
- Hemminki, K., Zhang, H., & Czene K., 2003, Socioeconomic factors in cancer in Sweden, *Int J Cancer*, vol. 105, pp 692-700.
- Henning, G.T., Schild, S.E., Stafford, S.L., et al, 2000, Results of irradiation or chemoradiation following resection of gastric adenocarcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 46, pp. 589-598
- Herman, J.G., & Baylin, S.B., Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation, *N Engl J Med*, 349, pp. 2042-2054.
- Hermanek P, Sobin LH, (eds.), 1992, TNM classification of malignant tumours. International Union Against Cancer (UICC). 4th edition. 2nd revision. Berlin: Springer,.
- Hippo, Y., Taniguchi, H., Tsutsumi, S., et al, 2002, Global gene expression analysis of gastric cancer by oligonucleotide microarrays, *Cancer Res*, vol. 62, pp. 233-240.
- Hironaka, S.I., Boku, N., Ohtsu, A., Nagashima, F., et al. 2000, Sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy for gastric cancer patients with bone metastasis. *Gastric Cancer*; vol. 3, pp. 19–23.
- Hizawa, K., Iwai, K., Esaki, M., Matsumoto, T., et al, 2002, Is endoscopic ultrasonography indispensable in assessing the appropriateness of endoscopic resection for gastric cancer?, *Endoscopy*, vol. 34, no. 12, pp. 973-978.

- Hong, S.H., Kim, H.G., Chung, W.B., et al, 2005, DNA hypermethylation of tumor-related genes in gastric carcinoma, *J Korean Med Sci*, vol. 20, pp. 236-241
- Hong, S.H., Kim, H.G., Chung, W.B., et al, 2005, DNA hypermethylation of tumor-related genes in gastric carcinoma, *J Korean Med Sci*, vol. 20, pp. 236-241
- Horton, K.M., Fishman, E.K., 2003, Current role of CT in imaging of the stomach, *Radiographics*, vol. 23, pp. 75-87
- Howerd, G., Anderson, R.T., Russell G., et al, 2000, Race, socioeconomic status, and cause-specific mortality, *Ann Epidemiol*, vol. 10, pp. 214-223
- Howson, C.P., Hiyama, T., & Wynder, EL., 1986, The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph, *Epidemiol Rev*, vol. 8, pp. 1-27.
- Hundahl, S.A., Macdonald, J.S., Benedetti, J., et al, 2002, Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: The effect of undertreatment, *Ann Surg Oncol*, vol. 9, pp. 278-286
- Hyung, W.J., Lee, J.H., Choi, S.H., et al, 2002 Prognostic impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in patients with node-negative advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, vol. 9, pp. 562–567.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1994, Schistosomes, liver fukes, and *Helicobacter pylori*: infection with *Helicobacter pylori*. In *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans*, International Agency Research on Cancer, vol. 61, pp. 177-240.
- Iishi, H., Tatsuta, M., Okuda, S., 1988, Diagnosis of simultaneous multiple gastric cancers by the endoscopic Congo red–methylene blue test. *Endoscopy*; vol. 20, pp. 78-82.
- Ikeda, Y., Mori, M., Kajiyama, K., et al. 1996, Indicative value of carcinoembryonic antigen (CEA) for liver recurrence following curative resection of stage II and III gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, vol. 43, pp. 1281–1287.
- Iseki, K., Tatsuta, M., Iishi, H., et al., 1998, *Helicobacter pylori* infection in patients with early gastric cancer by the endoscopic phenol red test, *Gut*, vol. 42, pp. 20-23.
- Ito, M., Haruma, K., Kamada, T., et al, 2002, *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis, *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 16, no. 8, pp. 1449-1456.
- Jansen, E.P.M., Boot, H., Verheij, M. & van de Velde, C.J.H, 2005, Optimal Locoregional Treatment in Gastric Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 23, no. 20, pp. 4509-4517.
- Johnson, F.E., Virgo, K.S., 1997, *Cancer patient follow-up*. St Louis: Mosby;
- Joypaul, B.U., Hopwood, D., Newman, E.L., et al, 1994, The prognostic significance of the accumulation of p53 tumorsuppressor gene protein in gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer*, vol. 69, pp. 943-946.
- Jüttner, S., Cramer, T., Wessler, S., et al, 2003, *Helicobacter pylori* stimulates host cyclooxygenase-2 gene transcription: critical importance of MEK/ERK-dependent activation of USF 1/-2 and CREB transcription factors, *Cell Microbiol*, vol. 5, pp. 821-834.
- Kajitani, T., 1981, Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer: The general rules for gastric cancer study in surgery and pathology, *Japn J Surg*, vol. 11, pp. 127-145
- Kameda, T., Yasui, W., Y et al, 1990, Expression of ERBB2 in human gastric carcinomas: relationship between p185ERBB2 expression and the gene amplification, *Cancer Res*, vol. 50, pp. 8002-8009.

- Kang, G.H., Shim, Y.H., Jung, H.Y., 2001, CpG island methylation in premalignant stages of gastric carcinoma, *Cancer Res*, vol. 61, pp. 2847-2851.
- Kashiwagi, K., Watanabe, m., Ezaki, T., et al, 2000, Clinical usefulness of microsatellite instability for the prediction of gastric adenoma or adenocarcinoma in patients with chronic gastritis, *Br J Cancer*, vol. 82, pp. 1814-1814.
- Katai H, Maruyama K, Sasako M, et al., 1994, Mode of recurrence after gastric cancer surgery. *Dig Surg*, vol. 11, pp. 99–103.
- Keller, G., Vogelsang, H., Becker, I., et al, 2004, Germline mutations of the E-cadherin (CDH1) and TP53 genes rather than RUNX3 and HPPI, contribute to genetic predisposition in German gastric cancer patients, *J Med Genet*, vol. 41, e89
- Kelley, J.R., & Duggan, J.M., 2003, Gastric cancer epidemiology and risk factors, *J Clin Epidemiol*, vol. 56, pp. 1-9.
- Kenjiro, Y., 2000, Standard endoscopic ultrasonography images, in *The handbook of endoscopic ultrasonography in digestive tract*, Yasuda, K., (ed), Japan, Blackwell Science, pp. 29-34.
- Keogan, M.T., Edelman, R.R., 2001, Technologic advances in abdominal MR imaging, *Radiology*, vol. 220, pp. 310-320
- Kida, M., Tanabe, S., Watanabe, M., et al, 1998, Staging of gastric cancer with endoscopic ultrasonography and endoscopic mucosal resection, *Endoscopy*, vol. 30, suplem 1, pp. 64-68.
- Kikuchi, S., Sato, M., Katada, N., et al, 2000, Surgical outcome of node-positive early gastric cancer with particular reference to nodal status. *Anticancer Res*, vol. 20, pp. 3695–3700
- Kim, A.Y., Kim, H.J., Ha, H.K., 2005, Gastric cancer by multidetector row CT: Preoperative staging. *Abdom Imaging*, vol. 30, pp. 465-472,
- Kim, I.J., Park, J.H., Kang, H.C., et al, 2003, A novel germline mutation in the MET extracelular domain in a Korean patient with the difuse type of familial gastric cancer, *J Med Genet*, vol. 40, e97
- Kim, T.H., Han, S.U., Cho, Y.K., et al, 2000, Perigastric lymph node status can be a simple prognostic parameter in patients with gastric cancer, *Hepatogastroenterology*, vol. 47, pp. 1475–1478
- Kim, T.Y., Jong, H.S., Jung, Y., et al, 2004, DNA hypermethylation in gastric cancer, *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 20, supplement 1, pp. 131-142
- Kinkel, K., Lu, Y., Both, M., Warren, R.S., Thoeni, R.F., 2002, Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*, vol. 224, pp. 748–756.
- Kinoshita, T., Maruyama, K., Sasako, M., et al, 1993, Treatment results of gastric cancer patients: Japanese experience, in *Gastric Cancer*, Nishi, M., Ichakawa, H., Nakajima, T., et al (eds), Tokyo, Springer-Verlag, 319-330, pp 80-87
- Knight, T.M., Forman, D., Al Dabbagh, S.A., et al, 1987, Estimation of dietary intake of nitrate and nitrate in Great Britain, *Food Chem Toxicol*, vol. 25, pp. 277-285.
- Kodera, Y., Ito, S., Yamamura, Y., Mochizuki, Y., et al., 2003 Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefit. *Ann Surg Oncol*, vol. 10, pp. 898–902.
- Kodoi, A., Yoshihara, M., Sumii, K., Haruma, K., Kajiyama, G., 1995, Serum pepsinogen in screening for gastric cancer, *J Gastroenterol*, vol. 30, pp. 452-460
- Koh, T.J. & Wang T.C., 2002, Tumors of the stomach in *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal & Liver Disease*, (eds) Feldman, M., Friedman, L.S., Sleisenger, M., 7th edition, WB Saunders Co., pp. 829-855.

- Kohli, Y., Kato, T., Ito, S., et al, 1994, *Helicobacter pylori* and chronic atrophic gastritis, *J Gastroenterol*, vol. 29, pp. 105-109.
- Konturek, P.C., Rembiasz, K., Konturek, S.J., et al, 2003, Gene expression of ornithine decarboxylase, cyclooxygenase-2, and gastrin in atrophic gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori* before and after eradication therapy, *Dig Dis Sci*, vol. 48, pp. 36-46.
- Konturek, S.J., Starzynska, T., Konturek, P.C., et al., 2002, *Helicobacter pylori* and CagA status, serum gastrin, interleukin-8 and gastric acid secretion in gastric cancer, *Scand J Gastroenterol*, vol. 37, pp. 981
- Kooby, D.A., Suriawinata, A., Klimstra, D.S., et al, 2003, Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg*, vol. 237, pp. 828–837
- Kubo, A. & Corley DA., 2004, Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the United States, *Am J Gastroenterol*, vol. 99, pp. 582-588.
- Kuipers, E.J., Lee, A., Klinkenberg-Knol, E.C., et al, 1995, Review article: the development of atrophic gastritis - *Helicobacter pylori* and the effects of acid suppressive therapy, *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 9, no. 4, pp. 331-340.
- Kume, T., Oshima, K., Shinohara, T., et al, 1999, Low rate of apoptosis and overexpression of bcl-2 in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma, *Histopathology*, vol. 34, pp. 502 – 509.
- Kunisaki, C., Ishino, J., Nakajima, S., Motohashi, H. et al, 2006, Outcomes of Mass Screening for Gastric Carcinoma, *Annals of Surgical Oncology*, vol. 13, no.2, pp. 221-228
- Kuntz, C., Herfarth, C., 1999, Imaging diagnosis for staging of gastric cancer, *Semin Surg Oncol*, vol. 17, pp. 96-102
- Kuriyama, S., Tsubono, Y., Hozawa, A., et al, 2005, Obesity and risk of cancer in Japan, *Int J Cancer*, vol. 113, pp. 148-157.
- Kwee, R.M. & Kwee, T.C, 2007, Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 15, pp. 2107-2116
- Lai, I.R., Lee, W.J., Huang, M.T., Lin, H.H., 2002, Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology*, vol. 49, pp. 1157–60.
- Landry, J., Tepper, J.E., Wood, W.C., et al, 1990, Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 19, pp. 1357-1362
- Lauren, P., 1965, The two histological main types of gastric carcinoma, diffuse and so-called intestinal – type carcinoma, *Acta Pathol Microbiol Scand*, vol. 64, pp. 31-49
- Lee, H.J., Kim, Y.H., Kim, W.H., Lee, K.U., et al, 2003, Clinicopathological analysis for recurrence of early gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*, vol. 33, pp. 209–214.
- Lee, J.E., Lowy, A.M., Thompson, W.A., et al, 1996, Association of gastric adenocarcinoma with the HLA class II gene DQB10301, *Gastroenterology*, vol. 111, pp. 426–432
- Lee, J.H. Park, S.J., Abraham, S.C, et al, 2004, Frequent CpG island methylation in precursor lesions and early gastric adenocarcinomas, *Oncogene*, vol. 23, pp. 646-654
- Lee, J.H., Abraham, S.C., Kim, H.S., et al, 2002, Inverse relationship between APC gene mutation in gastric adenomas and the development of adenocarcinoma, *Am J Pathol*, vol. 16, pp. 611-618.
- Lee, S., Baek, M., Yang, H., 2002, Identification of genes differentially expressed between gastric cancers and normal gastric mucosa with cDNA microarray, *Cancer Lett*, vol. 184, pp. 197-206.
- Lengauer, C., Kinzler, K.W., & Vogelstein, B., 1998, Genetic instabilities in human cancer, *Nature*, vol. 396, pp. 643-649.

- Levi, F., La Vecchia, C., Lucchini, F., Negri, E., 1995, Cancer mortality in Europe, 1990-92, *European Journal of Cancer Prevention*, vol. 4, no. 389, pp. 417
- Lianõ A.D., Yárnoz, C., Aguilar, R., et al, 2008, Morbilidad y mortalidad de la gastrectomía com linfadenectomía D2 en una unidad especializada, *Cir Esp*, vol. 83, no. 1, pp. 18-23.
- Lin, H.J., Lee, F.Y., Tsai, Y.T., et al, 1989, A prospective evaluation of biopsy site in the diagnosis of gastric malignancy: the margin or the basis, *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 40, pp. 137-141
- Lindblad, M., Rodriguez, L.A., & Lagergren J., 2005, Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study, *Cancer Causes Control*, vol. 16, pp. 285-294.
- Lomba Viana, H., & Dinis Ribeiro, M., 2003, Ecoendoscopia do cancro gástrico in *Carcinoma gástrico*, Carneiro Chaves, F. & Lomba Viana, (eds), *Biblioteca Gastroenterológica*, Permanyer Portugal, pp. 44-54.
- Lukanova, A., Bjor, O., Kaaks R., et al, 2006, Body mass index and cancer: results from the Northern Sweden Health and Disease Cohort, *Int J Cancer*, vol. 118, pp. 458-466.
- Lundegardh, G., Adami, H.O., Helmick, C., Zack, M., Meirik, O. 1988, Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *N Engl J Med*, vol. 319, pp. 195–200.
- Lunet, N., 2006, Gastric Cancer: Frequency and Trends, *Arquivos de Medicina*, vol. 20, no. 2, pp 79-85
- Macdonald, J.S., Smalley, S.R., Benedetti, J., et al, 2001, Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction, *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 725-730
- Maehara, Y., Hasuda, S., Koga, T., et al, 2000, Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg*, vol. 87, pp. 353–357.
- Magnusson, P.K.E., Enroth, H., Eriksson, I., et al, 2001, Gastric cancer and human leukocyte antigen: distinct DQ and DR alleles are associated with development of gastric cancer and infection by *Helicobacter pylori*. *Cancer Res*, vol. 61, pp. 2684–2689.
- Malfertheiner, P., Bayerdörffer, E., Diете, U., et al, 1999, The GU-MACH study: the effect of one week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection. Eradication healing and relapse in patients with active gastric ulcer, *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 14, pp. 703-712.
- Malfertheiner, P., Kirchener, T., Kish, M., et al, 2003, *Helicobacter pylori* eradication and gastric ulcer healing – comparison of three pantoprazole-based triple therapies, *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 17, pp. 1125-1135.
- Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., et al, 2002, European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG), Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report, *Aliment Pharmacol Ther*, 1 vol. 6, pp. 167-180.
- Malfertheimer, P., Fry, L.C., Mönkemüller, K., 2006, Can gastric cancer be prevented by *Helicobacter pylori* eradication in in *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, vol. 20, no. 4, pp. 709-719
- Malfertheimer, P., Sipponen, P., Naumann, M., et al, 2005, Lejondal H. *pylori*-Gastric Cancer Task Force. *Helicobacter pylori* eradication has the potencial to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique, *Am J Gastroenterol*, vol. 100, pp. 2100-2115.
- Mansfield, P.F., 2004: Lymphadenectomy for gastric cancer, *J Clin Oncol*, vol. 22, pp. 2759-2761

- Marcos, H.B., Semelka, R.C., 1999, Stomach diseases: MR evaluation using combined T2-weighted singleshot echo train spin-echo and gadolinium-enhanced spoiled gradient-echo sequences, *J Magn Reson Imaging*, vol. 10, pp. 950-960
- Maruyama, K., Gunven, P., Okabayashi, K., et al, 1989, Lymph node metastases of gastric cancer: General pattern in 1931 patients, *Ann Surg*, vol. 210, pp. 596-602
- Matsuki, M., Tanikake, M., Kani, H., et al, 2006, Dualphase 3D CT angiography during a single breath-hold using 16-MDCT: Assessment of vascular anatomy before laparoscopic gastrectomy. *Am J Roentgenol*, vol. 186, pp. 1079-1085
- McColl, K.E.L., 2006, Cancer of the gastric cardia, in *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, vol. 20, no. 4, pp. 687-696
- McCulloch, P., Nita M.E., Kazi, H., et al, 2003, Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach, Chichester, UK
- Medina-Franco, H., Heslin, M.J., Cortes-Gonzalez, R., 2000, Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol*, vol. 7, pp. 515–519.
- Menzel, J., Domschke, W., 2000, Gastrointestinal miniprobe sonography: the current status, *Am J Gastroenterol*, vol. 95, pp. 605-616
- Mercer, D.W., & Robinson, E.K., 2005, Stomach in *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*, Townsend, C.M., Beauchamp, R.D., Evers, B.M., Mattox, K., (eds), 17th edition, Elsevier, vol. 2, pp. 1265-1321.
- Meyers, M.A., McSweeney, J., 1972, Secondary neoplasms of the bowel. *Radiology*, vol. 105, pp. 1–11.
- Miki, K., Ichinose, M., Ishikawa, K., Yahagi, N., et al, 1993, The clinical application of the serum pepsinogen I and II levels as a mass screening method to detect stomach cancer. *Jpn J Cancer Res*, vol. 84, pp. 1086-1090
- Miki, K., Ichinose, M., Shimizu, A., Huang, S.C., et al, 1987, Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn*, vol. 22, pp. 133-141
- Miki, K., Morita, M., Sasajima, M., Hoshina, R., Kanda, E., Urita, Y., 2003, Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol*, vol. 98, pp. 735-739
- Ming, S.C., 1997, Gastric carcinoma: a pathobiological classification of gastric carcinoma, *Cancer*, vol. 39, pp. 2475-2485
- Ming, S.C., 1998, Cellular and molecular pathology of gastric carcinoma and precursors lesions: a critical review, *Gastric Cancer*, vol. 1, pp. 31-50
- Mizoshita, T., Inada, K., Tsukamoto, T., et al, 2001, Expression of Cdx1 and Cdx2 mRNAs and relevance of this expression to differentiation in human gastrointestinal mucosa – with special emphasis on participation in intestinal metaplasia of the human stomach, *Gastric Cancer*, vol. 176, pp. 185-191.
- Moayyedi, P., Axon, A.T.R., Feltbower, R., 2002, Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of *Helicobacter pylori* infection, *Int J Epidemiol*, vol. 31, pp. 624-631
- Moertel, C.G., Childs, D.S., Reitemeier, R.J., et al, 1969, Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer, *Lancet*, vol. 2, pp. 865-868
- Moretó, M., 2003, Diagnosis of esophagogastric tumors, *Endoscopy*, vol. 35, pp. 36-42.

- Motohara, T., Semelka, R.C., 2002, MRI in staging of gastric cancer, *Abdom Imaging*, 27, pp. 376-383
- Mukoubayashi, C., Yanaoka, K., Ohata, H., et al, 2007, Serum pepsinogen and gastric cancer screening, *Intern Med*, vol. 46, pp. 261-266
- Mulligan, R.M., 1975, Histogenesis and biologic behaviour of gastric carcinoma in *Gastrointestinal and Hepatic Pathology*, (ed) Sommers, S.C., Decennial 1966-75, New-York: Appleton-Century-Crofts, 31.
- Munoz, N., Plummer M., Vivas, J., et al, 2001, A case control study of gastric cancer in Venezuela, *Int J Cancer*, vol. 93, pp. 417-423.
- Murakami, K., Fujioka, T., Kodama, M., et al, 2002, Analysis of p53 mutations and *Helicobacter pylori* infection in human and animal models, *J Gastroenterol*, vol. 37, supplement 13, pp. 1-5.
- Murakami, T., 1971, Pathomorphological diagnosis: definition and growth classification of early gastric cancer in *Early cancer: Gann monograph on Cancer research*, (ed) Murakami, T., Tokyo, University of Tokyo Press, pp. 53-66
- Naess O., Claussen B., Thelle DS., 2005, Four indicators of socioeconomic position: relative ranking across causes of death. *Scand J Public Health*, vol. 33, pp: 215-221
- Nakajima, T., 2002, Gastric cancer treatment guidelines in Japan, *Gastric Cancer*, vol. 5, pp. 1-5
- Nanus, D.M., Kelsen, D.P., Niedzwiecki, D., et al, 1989, Flow cytometry as a predictive indicator in patients with operable gastric cancer. *J Clin Oncol*, vol. 7, pp.1105-1112.
- Naumann, M. & Crabtree, J.E., 2004, *Helicobacter pylori*-induced epithelial cell signalling in gastric carcinogenesis, *Trends Microbiol*, vol. 12, pp. 29-36.
- Neyman, E., Kamel, I.R., 2006, Use of Combined PET/CT Imaging in Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule: Principles, Techniques, and Pitfalls, *Appl Radiol*, vol. 35, no.4, pp. 24-43, Anderson Publishing, Ltd.
- Nilsson, C., Sillén, A., Enroth, H., et al, 2003, Correlation between Cag pathogenicity island status and *Helicobacter pylori* associated gastroduodenal disease, *Infect Immun* 2003, vol. 71, pp. 6573-6581.
- Nishi M, Omori Y, Miwa K, (eds), 1995, Japanese classification of gastric carcinoma. Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC). 1st English edition. Tokyo: Kanehara & Co.
- Nishizawa, M., Nomoto, K., Hoshi, K., et al, 1985, The diagnostic precision of routine panendoscopy in the detection of early cancer of the stomach, *Stomach and Intestine*, vol. 20, pp. 949-954.
- Nomura A, Yamakawa H, Ishidate T, Kamiyama S, Masuda H, Stemmermann GN, et al. 1982, Intestinal metaplasia in Japan: association with diet. *J Nat Cancer Inst*; vol. 68, no. 3, pp.401-405.
- Nomura, A.M.Y., Stemmermann, G.N., Samloff, .IM., 1980, Serum pepsinogen I as a predictor of stomach cancer. *Ann Int Med*, vol. 93, pp. 537-540
- Ohata, H., Kitauchi, S., Yoshimura, N., et al, 2004, Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* vol. 109, pp. 138-143
- Ohata, H., Oka, M., Yanaoka, K., et al., 2005, Gastric cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography, *Cancer Sci*, vol. 96, pp. 713-720
- Ohta, H., Noguchi, Y., Takagi K., 1987, Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification, *Cancer*, vol. 60, pp. 1099-1106
- Ohtani H, Kawajiri H, Arimoto Y, et al, 2005, Efficacy of multislice computed tomography for gastroenteric and hepatic surgeries. *World J Gastroenterol*, vol. 11, pp.1532-1534,

- Okano, H., Morri, K., Imanishi, K., et al, 1984, An investigation of the mass-survey of gastric cancer by endoscopic screening, *J Gastroentrol*, vol. 65, pp. 77-84.
- Oliveira, C., Bordin, M.C., Grehan, N., et al, 2002, Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred, *Hum Mutat*, 19, pp. 510-517
- On Chan, A., Wong, B., Bonis, P. & LaMont, JT. 2008, Epidemiology of gastric cancer, *UptoDate*, [online] available at: <http://www.uptodate.com>
- Oya, M., Yao, T., Nagai, E., Mesazumi, T., 1995, Metastasizing intramucosal gastric carcinomas: well diferenciated type and proliferative activity using proliferative cell nuclear antigen and Ki-67, *Cancer*, vol. 75, pp. 926-935.
- Panani, A.D., 2008, Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: Clinical implications, *Cancer Letters*, pp.1-17
- Park, T.J., Han, S.U., Cho, Y.K., et al, 2001, Methylation of O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase gene is associated significantly with K-ras mutation, lymph node invasion, tumor staging, and disease free survival in patients with gastric carcinoma, *Cancer*, vol. 92, pp. 2760-2768.
- Park, W.S., Oh, R.R., Park, J.Y., et al, 1999, Frequent somatic mutations of the beta-catenin gene in intestinal-type gastric cancer, *Cancer Res*, vol. 59, pp. 4257-4260.
- Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J. Et al, 2002, *Cancer Incidence in Five Continents*, vol III, Lyon, IARC Scientific Publications, no 155.
- Pasare, C., & Medzhitov, R., 2005, Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity, *Adv Exp Med Biol*, vol. 560, pp. 1-8
- Pinto-de-Sousa, J., David, L., Seixas, M., et al, 2001, Clinicopathologic profiles and prognosis of gastric carcinoma from the cardia, fundus/body and antrum. *Dig Surg*, 18, pp. 102–110.
- Power, C., Hypponen E. & Smith GD., 2005, Socioeconomic position in childhood and early adult life and the risk of mortality: a prospective study of the mothers of the 1958 British birth cohort. *Am J Public Health*, vol. 95, pp. 1396-1402
- Queiroz, D.M., Guerra, J.B., Rocha G.A., et al, 2004, IL 1B and IL 1 RN polymorphic genes and Helicobacter pylori cagA strains decrease the risk of reflux esophagitis, *Gastroenterology*, vol. 127, no. 1, pp. 73-79.
- Rad, R., Dossumbekova, A., Neu, B., Lang, R., Bauer, S., Saur, D., et al, 2004, Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during Helicobacter pylori infection, *Gut*, vol. 53, pp. 1082-1089.
- Ramos, F., 2003, Aspectos macroscópicos e topográficos do adenocarcinoma gástrico in *Carcinoma gástrico*, Carneiro Chaves, F., & Lomba Viana, (eds), *Biblioteca Gastroenterológica*, Permanyer Portugal, pp. 44-54.
- Regine, W.F., Mohiuddin, M., 1992, Impact of adjuvant therapy on locally advanced adenocarcinoma of the stomach, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 24, pp. 921-927
- Reis, C.A., David, L., Correa, P., et al, 1999, Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucina (MUC 1, MUC 2, MUC 5AC and MUC 6) expression, *Cancer Res*, vol. 59, pp. 1003-1007.
- Riboli, E., & Norat, T., 2003, Epidemiologic evidence of the protective effect of fruits and vegetables on cancer risk, *Am J Clin Nutr*, vol. 78, pp. 559-569.

- Risch, N.J., 2000, Searching for genetic determinants in the new millennium, *Nature*, vol. 405, no. 6788, pp. 847-856.
- Riva, S., Muñoz-Navas, M., & Sola, J.J., 2004, Gastric Carcinogenesis, *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, vol.96, no.4, pp. 265-276.
- Roseau, G., 2002, Papel de la ecoendoscopia en el estudio de las gastropatías con engrosamiento de pliegues y en los linfomas gástricos, *Gastroenterol Hepatol*, vol. 25, no. 1, pp. 19-25
- Roukos DH. & Agnantis NJ, 2002, Gastric Cancer: Diagnosis, Staging, Prognosis, *Gastric Breast Cancer*, vol.1, no. 1, pp. 7-10
- Roviello, F., Marrelli, D., de Manzoni, G., Morgagni, P., et al., 2003, Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg*, vol. 90, pp. 1113–1119.
- Rugge, M., Correr, P., Dixon, M.F., et al, 2000, Gastric dysplasia: The Padova International Classification, *Na Jlong Patrol*, vol. 24, pp. 167-176.
- Sack, G.H. Jr., Levin, J., Bell, W.R., 1977, Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine*, vol. 56, pp. 1-37
- Safran, H., Wanebo, H.J., Hesketh, P.J., et al, 2000, Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 46, pp. 889-894
- Sakon, M., Monden, M., Fujimoto, Y., et al, 1989, Gastric carcinoma associated with dermatomyositis: case report, *Acta Chir Scand*, vol. 155, pp. 365-366.
- Samloff, I.M., 1971, Cellular localization of group I pepsinogens in human gastric mucosa by immunofluorescence. *Gastroenterology*, vol. 61, pp. 185-188
- Samloff, I.M., 1971, Pepsinogens, pepsins, and pepsin inhibitors. *Gastroenterology*, vol. 60, pp. 586-604,.
- Samloff, I.M., Liebman, W.M., 1973, Cellular localization of the group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence. *Gastroenterology*, vol. 65: pp. 36-42
- Samloff, I.M., Varis, K., Ihamaki, T., Siurala, M., Rotter, J.I., 1982, Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosa histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology*, vol. 83, pp. 204-209
- Sampaio, A., & Santos, P., 2008, Factores genéticos do *Helicobacter pylori* e do hospedeiro na carcinogénese gástrica, *Rev Port Ciências Biomédicas*, vol. III, no.3, pp. 72-78
- Sano, J., Miki, K., Ichinose, M., Kimura, M., Kurokawa, K., et al, 1989, In situ localization of pepsinogen I and II mRNA in human gastric mucosa. *Acta Pathol Jpn*, vol. 39, pp. 765-771,.
- Sano, T., Sasako, M., Kinoshita, T., Maruyama, K., 1993, Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature (see comment). *Cancer*, vol. 72, pp. 3174–3178.
- Sasako, M., 1997, For the Dutch Gastric Cancer Study Group: Risk factors for surgical treatment in the Dutch gastric cancer trial, *Br J Surg*, vol. 84, pp. 1567-1571
- Saunders, L., Hayward, R., Fischer, B. Critical appraisal of the health sciences literature. In *Users' Guides to the Medical Literature*, Guyatt, G., Rennie, D., (eds). Chicago: AMA Press; 2002, pp. 141–153.
- Schwarz, R.E., Zagala-Nevarez, K., 2002, Recurrence patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*, vol. 9, pp. 394–400

- Semelka, R.C., Balci, N.C., Op de Beeck, B., et al, 1999, Evaluation of a 10-minute comprehensive MR imaging examination of the upper abdomen. *Radiology*, vol. 211, pp. 89-195,
- Shaw, D., Blair, V., Framp, A., et al., 2005, Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut*, vol. 54, pp. 461-468.
- Siewert, J.R., Bottcher, K., Roder, J.D., et al, 1993, Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma, *Br J Surg*, vol. 80, pp. 1015-1018
- Siewert, J.R., Bottcher, K., Stein, H.J., et al, 1998, Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*, vol. 228, pp. 449-461.
- Sipponen P. & Correa P., 2002, Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis. *Gastric Cancer*, vol. 5, pp. 213-219
- Sipponen, P., Kekki, M., Haapakoski, J., et al, 1985, Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data, *Int J Cancer*, vol. 35, pp. 173-177.
- Sipponen, P., Samloff, I.M., Saukkonen, M., Varis, K.. 1985, Serum pepsinogens I and II and gastric mucosal histology after partial gastrectomy. *Gut*, vol. 26, pp. 1179-1182
- Skoropad, V., Berdov, B., Zagrebin, V. 2002, Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-years follow-up of a randomized trial, *J Surg Oncol*, vol. 80, pp. 72-78
- Skoropad, V.Y., Berdov, B.A., Zagrebin, V.M., 2002, Preoperative radiotherapy in combination with metronidazole for resectable gastric cancer: Long-term results of a phase 2 study. *Eur J Surg Oncol*, vol. 29, pp. 166-170,
- Smalley, S.R., Gunderson, L., Tepper, J., et al, 2002, Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 52, pp. 283-293
- Smith, M.G., Hold, G.L., Rabkin, C.S., et al, 2004, The IL-8-251 promoter polymorphism is associated with high IL-8 production, severe inflammation and increased risk of pré-malignant changes in H. pylori positive subjects, *Gastroenterology*, vol. 124, no. 4, supplement 2, A23.
- Smith, M.G., Hold, G.L., Tahara, E., El-Omar, E.M., 2006, Cellular and molecular aspects of gastric cancer, *World J Gastroenterol*; vol. 12, pp. 2979-2990.
- Smith, M.G., Hold, G.L., Tahara, E. & El-Omar E.M., 2006, Cellular and Molecular Aspects of Gastric Cancer, *World J Gastroenterol*, vol. 12, no. 19, pp. 2979-2990.
- Sobin LH, Wittekind CH, (eds.), 1997, TNM classification of malignant tumours. International Union Against Cancer (UICC). 5th edition. New York: John Wiley & Sons
- Stael von Holstein, C., Eriksson, S., Hultdt, B., Hammar, E., 1991, Endoscopic screening during 17 years for gastric stump carcinoma. A prospective clinical trial. *Scand J Gastroenterol*, vol. 26, pp. 1020-1026
- Starzynska, T., Markiewski, M., Domagala, W., et al, 1996, The clinical significance of p53 accumulation in gastric carcinoma. *Cancer*, vol. 77, pp. 2005-2012.
- Steinmetz K.A. & Potter, J.D., 1996, Vegetables, fruit and cancer prevention: a review, *J Am Diet Assoc*, vol. 96, pp. 1027-1039
- Strowski, M.Z., Cramer, T., Schafer, G., et al, 2004, Helicobacter pylori stimulates host vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) gene expression via MEK/ERK-dependent activation of Sp1 and Sp3, *FASEB J*, vol. 18, no. 1, pp. 218-220.
- Su, B., Ceponis, P.J., Lebel, S., et al, 2003, Helicobacter pylori activates Toll-like receptor 4 expression in gastrointestinal epithelial cells, *Infect Immun*, vol. 71, no. 6, pp. 3496-3502

- Sue-Ling, H.M., Johnston, D., Martin IG, Dixon MF, Lansdown MR, McMahon MJ, et al, 1993, Gastric cancer: a curable disease in Britain. *BMJ*, vol. 307, pp. 591–6.
- Sun, Y., Li, J.Y., He, J.S., et al, 2005, Tissue microarray analysis of multiple gene expression in intestinal metaplasia, dysplasia and carcinoma of the stomach, *Histopathology*, vol. 46, pp. 505-514
- Sung, J.J., Leung, W.K., Go, M.Y., et al, 2000, Cyclooxygenase-2 expression in Helicobacter pylori-associated premalignant and malignant gastric lesions, *Am J Pathol*, vol. 157, pp. 729-735.
- Sung, J.J., Leung, W.K., Go, M.Y., et al, 2000, Cyclooxygenase-2 expression in Helicobacter pylori-associated pre-malignant gastric lesions, *Am J Pathol* 200, vol. 157, pp. 729-735.
- Tahara, E., 2004, Genetic Pathways of two types of gastric cancer, *IARC Sci Publ*, vol. 157, pp. 327-349
- Takahashi, I., Matsusaka, T., Onohara, T., et al, 2000 Clinicopathological features of long-term survivors of scirrhous gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, vol. 47, pp. 1485–1488.
- Takahashi, Y., Takeuchi, T., Sakamoto, J., et al., 2003, The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer*, vol. 6, pp. 142–145.
- Takasu, S., Tsuchiya, H., Kitamura, A., et al, 1984, Detection of early gastric cancer by panendoscopy, *Jap J Clin Oncol*, vol. 14, pp. 243-252
- Takeda, K., Akira, S., 2005, Toll-like receptors in innate immunity, *Int Immunol*, vol 17, no 1, pp. 1-14
- Tamura, G., Sakata, K., Nishizuka, S., et al, 1996, Allelotype of adenoma and differentiated adenocarcinoma of the stomach, *J Pathol*, vol. 180, pp. 371-377
- Tanabe, S., Koizumi, W., Mitomi, H., et al, 2002, Clinical outcome of endoscopic aspiration mucosetomy for early stage gastric cancer, *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 56, pp. 708-713.
- Tas F, Faruk Aykan N, Aydiner A, et al, 2001, Measurement of serum CA 19-9 may be more valuable than CEA in prediction of recurrence in patients with gastric cancer. *Am J Clin Oncol*; vol. 24, pp. 148–9.
- Teh, H., Tan, K.B., Seet, B.L., et al, 2002, Study of p53 immunostaining in the gastric epithelium of CagA-positive and CagA-negative Helicobacter pylori gastritis, *Cancer*, vol. 95, pp. 499-505.
- The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994, The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers, *N Eng J Med*, vol. 330, pp. 1029-1035.
- Thiagalingam, S., Foy, R.L., Cheng, K.H. et al, 2002, Loss of heterozygosity as a predictor to map tumor suppressor genes in cancer: molecular basis of its occurrence, *Curr Opin Oncol*, vol. 14, pp. 65-72.
- Thompson, M.P. & Kurzrock, R. 2004, Epstein-Barr Virus and Cancer, *Clinical Cancer Research*, vol. 10, pp. 803 – 821.
- Thorban S, Bottcher K, Etter M, Roder JD, Busch R, Siewert JR., 2000, Prognostic factors in gastric stump carcinoma. *Ann Surg*; vol. 231, pp. 188–194.
- Tio, T.L. 1995, Upper digestive tract in *Gastrointestinal TNM Cancer Staging by Endosonography*, Tio, T.L. (ed), New York, Igaku-Shoin Medical Publishers, pp. 2-25
- Toth E, Sjolund K, Thorsson O, et al., 2002, Evaluation of gastric acid secretion at endoscopy with a modified Congo red test. *Gastrointest Endosc*, vol. 56, pp. 254-259
- Toyota, M., Ahuja, N., Suzuki, H., et al, 1999, Aberrant methylation in gastric cancer associated with CpG island methylator phenotype, *Cancer Res*, vol. 59, pp. 5438-5442

- Tsugane, S., 2005, Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence, *Cancer Sci*, vol. 96, pp. 1-6.
- Tytgat, G.N.J., Bartelink, H., Bernards, R., et al, 2004, Cancer of the esophagus and gastric cardia: recent advances, *Dis Esophagus*, vol. 17, pp. 10-26.
- Uchino, S., Tsuda, H., Maruyama, K., et al, 1993, Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer: its correlation with long-term survival of patients. *Cancer*, vol. 72, pp. 3179-3184.
- Uemura, N., Mukai, T., Okamoto, S., et al, 1997, Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 6, pp. 114-115
- van de Velde, C.J.H., Peeters, K.C.M.J., 2003, The gastric cancer treatment controversy. *J Clin Oncol*, vol. 21, pp. 2234-2236
- van Loon, A.J., Goldbohm, R.A. & van den Brandt P.A., 1998, Socioeconomic status nad stomach cancer incidence in men: results from The Netherlands Cohort Study, *J Epidemiol Community Health*, vol. 52, 166-171
- Vauhkonen, M., Vauhkonen, H., Sajantila, A., et al, 2005, Intestinal and diffuse type of gastric cancer represent different genetic integrity as assessed with non-cancer related tetranucleotide microsatellite markers, *Gastric Cancer*, vol. 8, pp. 238-244.
- Vauhkonen, M., Vauhkonen, H., Sipponen, P., 2006, Pathology and molecular biology of gastric cancer in *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, vol. 20, no. 4, pp. 651-674
- Verdecchia, A., Corazzari, I., Gatta, G., et al, 2004, Explaining gastric cancer survival differences among European countries, *Int J Cancer*, vol. 109, pp. 737-741.
- Verdecchia, A., Mariotto, A., Gatta, G., et al, 2003, Comparison of stomach cancer incidence and survival in four continents, *Eur J Cancer*, vol. 99, pp. 1603-1609.
- Vigen, C., Bernstein, L. & Wu, A.H., 2006, Occupational physical activity and risk of adenocarcinomas of the esophagus and stomach, *Int J Cancer*, vol. 118, no.4, pp. 1004-1009.
- Viste, A., Haugstvedt, T., Eide, G.E., et al, 1988, Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer, *Ann Surg*, vol. 207, pp. 7-12
- Vizcaino, AP., Moreno, V., Lambert, R. et al, 2002, Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973-1995, *Int J Cancer*, vol. 99, pp. 860-868.
- Wagner, A.D., Grothe, W., Haerting, J., Kleber, G., et al, 2006, Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no 18, pp. 2903-2909.
- Wakashin, M., Wakashin, Y., Iesato, K., et al., 1980, Association of gastric cancer and nephrotic syndrome: an immunologic study in three patients. *Gastroenterology*; vol. 78, pp. 749-756.
- Wallash, C., Crabtree, J.E., Bevec, D. et al, 2002, Helicobacter pylori-stimulated ECF receptor transactivation requires metalloproteinase cleavage of HB-ECF, *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 295, pp. 695-701.
- Wanebo, H., Kennedy, B., Chmiel, J., et al, 1993, Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons, *Ann Surg*, vol. 218, pp. 583-592.
- Wanebo, H.J., Kennedy, B.J., Chmiel, J., et al, 1993, Cancer of the stomach: A patients care study by the American College of Surgeons, *Ann Surg*, vol. 218, pp. 583-592
- Wanebo, H.J., Kennedy, B.J., Winchester, D.P., et al, 1996, Gastric carcinoma: Does lymph node dissection alter survival?, *J Am Coll Surg*, vol. 183, pp. 616-624

- Wang, H.H., Antonioli, Goldman, H., 1986, Comparative features of esophageal and gastric adenocarcinoma, *Hnm Pathol*, vol. 17, pp. 482
- Wang, J.Y., Hsieh, J.S., Chen, C.C., et al, 2004, Alterations of APC, c-met, and p-53 genes in tumor tissue and serum of patients with gastric cancer, *J Surg Res*, vol. 120, pp. 242-248.
- Webb, A., Cunningham, D., Scarffe, J.H., Harper, P., Norman, A., Joffe, J.K, et al., 1997, Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*, vol. 15, pp. 261–267.
- Whiting, J., Sano, T., Saka, M., et al, 2006, Follow-up of gastric cancer: a review, *Gastric Cancer*, vol. 9, pp. 74-81.
- Wils, J., Bleiberg, H., Dalesio, O., Blijham, G., Mulder, N., Planting, A., et al., 1986, An EORTC Gastrointestinal Group evaluation of the combination of sequential methotrexate and 5-fluorouracil, combined with adriamycin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol*, vol. 4, pp. 1799–1803.
- Winer-Muram, H.T., 2006, The Solitary Pulmonary Nodule, *Radiology*, Vol. 239, No 1.
- Wolk, A., Gridley, G., Svensson, M., et al, 2001, A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden), *Cancer Causes Control*, vol. 12, pp. 13-21
- Wong, B.C., Lam, S.K. Wong, W.M. et al, 2004, Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial, *JAMA*, vol. 291, pp. 187-194.
- Woodward, M., Tunstall-Pedoe, H. & McColl, K., 2001, Helicobacter pylori infection reduces systemic availability of dietary vitamin C, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 13, pp. 233-237.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997, Food, Nutrition and Global Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, USA: American Institute for Cancer Research
- Wu, M.S., Shun, C.T., Wang, H.P., et al, 1997, Genetic alterations in gastric cancer: relation to histological subtypes, tumor stage, and Helicobacter pylori infection, *Gastroenterology*, vol. 112, pp. 1457-1465.
- Yasuda, K., 2002, EUS in the detection of early gastric cancer, *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 56, suppl. 4, pp. 68-75
- Yates, S.J., Pike, L.C., Goldstone, K.E., 2004, Effect of multislice scanners on patient dose from routine CT examinations in East Anglia. *Br J Radiol*, vol. 77, pp. 472-478,
- Yea, S.S., Yang, Y.I., Jang, W.H., Lee, Y.J., Bae, H.S., Paik, K.H., 2001, Association between TNF-alpha promoter polymorphism and Helicobacter pylori cagA subtype infection, *J Clin Pathol*; vol. 54, pp. 703-706.
- Yokota, T., Kunii, Y., Teshima, S., et al, 1999, Significant prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer. *Int Surg*, vol. 84, pp. 331–336
- Yokota, T., Kunii, Y., Teshima, S., et al, 2000, Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer. *Int Surg*, vol. 85, pp. 286 –290.
- Yoo, C.H., Noh, S.H., Shin, D.W., et al, 2000, Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg*; vol. 87, pp. 236–242.
- Yoshihara, M., Sumi, K., Haruma, K., Kiyohira, K., Hattori, N., Tanaka, S., et al., 1997, The usefulness of gastric mass screening using serum pepsinogen levels compared with photofluorography. *Hiroshima J Med Sci*, vol. 46, pp. 81-86.

- Yoshiyama, H., Imai, S., Shimizu, N., and Takada, K, 1997, Epstein-Barr virus infection of human gastric carcinoma cells: implication of the existence of a new virus receptor different from CD21, *J. Virol.*, vol. 71, pp. 5688 – 5691,
- Zhang, Z., Gu, X., Yin, W., et al, 1998, Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia—Report on 370 patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 42, pp. 929- 934