



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE UBERLÂNDIA

Universidade Federal de Uberlândia

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**Análise da Expressão dos Receptores HER-2 e sua Correlação Clínica
em Pacientes com Neoplasia Gástrica do Setor de Oncologia do
Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia-UFU**

Uberlândia 2016

Dissertação de Mestrado de Daniella Ramone / Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde /

Universidade Federal de Uberlândia

**Análise da Expressão dos Receptores HER-2 e sua Correlação Clínica
em Pacientes com Neoplasia Gástrica do Setor de Oncologia do
Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia-UFU**

Daniella Ramone

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Uberlândia como
quesito para obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Ernesto Akio Taketomi

Uberlândia, Fevereiro 2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

R175a
2016

Ramone, Daniella, 1977

Análise da expressão dos receptores HER-2 e sua correlação clínica em pacientes com neoplasia gástrica do setor de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia-UFU / Daniella Ramone. - 2016.

64 p. : il.

Orientador: Ernesto Akio Taketomi.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Estômago - Câncer - Teses. 3. Câncer - Teses. 4. Imunohistoquímica - Teses. I. Taketomi, Ernesto Akio. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

**Análise da Expressão dos Receptores HER-2 e sua Correlação Clínica
em Pacientes com Neoplasia Gástrica do Setor de Oncologia do
Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia-UFU**

Daniella Ramone

Orientador: Prof. Dr. Ernesto Akio Taketomi

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título Mestrado em Ciências da Saúde.

Examinada por:

Professor Doutor Ernesto Akio Taketomi- orientador

Universidade Federal de Uberlândia

Professor Doutor Márcia Antoniazi Michelin

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Professor Doutor Paula Philbert Lajolo Canto

Universidade Federal de Uberlândia

Uberlândia, Fevereiro 2016

Dissertação de Mestrado de Daniella Ramone / Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde /

Universidade Federal de Uberlândia

RESUMO

Análise da Expressão dos Receptores HER-2 e sua Correlação Clínica em Pacientes com Neoplasia Gástrica do Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia-UFU

Daniella Ramone

Orientador: Prof. Dr. Ernesto Akio Taketomi

- Introdução: O câncer gástrico é atualmente a quarta maior taxa de mortalidade por câncer entre os homens entre todo o mundo e a quinta entre as mulheres, apesar dos avanços progressivos na oncologia. A identificação de receptores tumorais e o desenvolvimento de drogas-alvos para bloqueá-los tem contribuído para o aumento da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, mas torna-se importante conhecer o perfil tumoral da população que está sendo tratada, evitando onerar o tratamento com exames e tratamentos que não sejam custo-efetivos. Objetivo: Avaliar o perfil da população com neoplasia gástrica atendida em cinco anos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e verificar a correlação entre a superexpressão do receptor HER-2 com um prognóstico desfavorável. Métodos: 203 prontuários com neoplasia gástrica foram selecionados através do banco de dados informatizado, atendidos em um período de cinco anos, dos quais 117 blocos de parafina estavam disponíveis para a avaliação imunohistoquímica do receptor HER2. Resultados: 2,6% dos tumores apresentaram superexpressão do receptor HER2, considerando-se para este estudo duas cruzes como positivo. Não houve diferença estatisticamente significativa para correlação entre expressão do receptor HER2 com idade, sexo, grau do tumor, local de envolvimento, Classificação de Láuren, Classificação de Borrmannou estadiamento. Conclusão: Para a população estudada, comprova a desnecessidade do emprego de bloqueadores de HER2 de alto custo para a terapia-alvo em pacientes com neoplasia gástrica na população estudada, uma vez que não de espera benefício clínico com a sua utilização devido o baixo percentual destes pacientes que demonstraram superexpressão desses receptores

ou mesmo inexistência de pacientes com carcinoma gástrico com superexpressão de HER2 com mais de 3 cruzes de positividade na imunohistoquímica.

Palavras-chave: Câncer Gástrico, neoplasia gástrica, HER2, terapia-alvo.

Uberlândia, Fevereiro 2016

ABSTRACT

Analysis of HER-2 Receptors in patients with Gastric Neoplasm from the Department of Clinical Oncology of Clinical Hospitalat the Federal University of Uberlandia

Daniella Ramone

Orientador: Prof. Dr. Ernesto Akio Taketomi

- Introduction: Gastric cancer is currently the fourth higher cancer mortality rate among men in the world and the fifth among women, despite the progressive advances in oncology. The identification of tumor receptors and the development of target-drugs to block them has contributed to increased survival and quality of life of patients, but it becomes important to know the tumor profile of the population being treated, avoiding burdening treatment with examinations and treatments that are not cost-effective. Objective: To evaluate the profile of the population with gastric cancer treated in five years at the Clinical Hospital of the Federal University of Uberlândia and verify the correlation between overexpression of HER-2 receptor with an unfavorable prognosis. Methods: 203 records with gastric cancer were selected through the system database, attending a five-year period, of which 117 paraffin blocks were available for immunohistochemical assessment of HER2 receptor. Results: 2.6% of tumors showed overexpression of HER2, considering for this study two crosses as positive. There was no statistically significant difference in correlation between expression of the HER2 receptor with age, gender, tumor grade, local involvement, Lauren classification, Borrmann classification or staging. Conclusion: For this studied population, we can conclude that there is no need to employ HER2 blockers with high cost as a target-therapy in patients with gastric cancer, since no clinical benefit probably will be obtained due to a low percentage of these patients that demonstrated superexpression of this

receptor or even there is no patients with gastric cancer with superexpression of HER2 with more than three crosses of positivity in immunochemistry

Key words: Gastric neoplasm, HER2 receptor, target-treatment, costs.

Uberlândia, Fevereiro 2016.

Dissertação de Mestrado de Daniella Ramone / Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde /

Universidade Federal de Uberlândia

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Ernesto Akio Taketomi por compartilhar o conhecimento, instruir e direcionar a busca do conhecimento fundamentado.

À professora Neide Maria Silva e Loyane Bertagnolli Coutinho pela paciência e disponibilidade de grandeza ímpar direcionadas ao projeto.

À Dra Juliana Mota Pereira, pelo apoio técnico e especializado para laudar as imunohistoquímicas e pela doação profissional ao projeto.

Ao setor de estatística do Hospital de Câncer de Barretos, pela competência técnica, organização e dedicação à pesquisa na área da saúde.

À Dra Liliane Ramone pelo estímulo pessoal e profissional, pelos ensinamentos técnicos e convívio nas íngremes escadarias para a conquista do saber científico.

DEDICATÓRIA

**Dedico esta dissertação a cada um dos Ramones que com exemplo diário me
obrigam a buscar ser nada menos que o meu melhor, para me sentir honrada e
verdadeiramente sendo um deles. Meu agradecimento mais peculiar aos meus pais**

**Walter e Lêda e irmãs Liliane e Viviane por me ovacionarem nas mais
insignificantes conquistas, serem fortaleza nas mais duras quedas e estarem
incondicionalmente presentes com um amor em sua forma mais plena.**

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO.....	10
1.1. Epidemiologia.....	11
1.2. Etiologia.....	11
1.3. Fatores de Risco.....	12
2.0. CLASSIFICAÇÕES DO CÂNCER GÁSTRICO.....	13
2.1. Classificação Histológica	13
2.2. Classificação Endoscópica	13
2.3. Classificação de Lauren	14
2.4. Classificação de Borrmann	15
3.0. ESTADIAMENTO DO CÂNCER GÁSTRICO	16
4.0. AVALIAÇÃO CLÍNICA	20
5.0. HER2/neu e CÂNCER GÁSTRICO	22
6.0. TRATAMENTO	24
6.1 Tratamento Cirúrgico	24
6.2.Tratamento Neoadjuvante.....	24
6.3. Tratamento conforme Estadiamento	25
7.0. OBJETIVO	28
8.0. PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS	
.....	29
9.0. EPIDEMIOLOGIA DOS PACIENTES AVALIADOS	34
9.1. Avaliação quanto ao sexo de apresentação	34
9.2. Avaliação quanto ao Performance Status	34
9.3. Avaliação quanto ao tipo histológico e idade	35
9.4. Análise do terço de acometimento.....	35

9.5. Classificação de Lauren.....	36
9.6. Distribuição quanto ao estadiamento	36
9.7. Distribuição do Performance Status em relação ao estadiamento.....	38
9.8. Avaliação dos pacientes quanto à intervenção cirúrgica	39
9.9. Avaliação da realização de radioterapia	43
9.10. Status dos pacientes até a data final de avaliação dos prontuários	43
10.0. RESULTADOS	44
11.0. DISCUSSÃO	55
12.0 CONCLUSÃO	58
13.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Adenocarcinoma gástrico. A: tipo intestinal. B: tipo difuso. C: indiferenciado (FT et al., 2014).....	20
Figura 2: Imunohistoquímica com expressão fortemente positiva (3+) para o receptor HER2.	3
Figura 3: Reação de imunohistoquímica sem expressão proteica para o receptor HER2.....	4
Figura 4: Reação de imunohistoquímica com expressão de uma cruz para o receptor HER2.	4
Figura 5: Reação de imunohistoquímica com expressão de duas cruzes para o receptor HER2. ...	4
Figura 6: Avaliação de 203 prontuários quanto ao sexo.....	6
Figura 7: Avaliação percentual de 94 pacientes quanto ao Performance Status, classificado de zero a três.	6
Figura 8: Avaliação quanto ao terço de acometimento do tumor.....	7
Figura 9: Avaliação quanto à Classificação de Láuren de 78 descrições histopatológicas.....	8
Figura 10: Classificação quanto ao estadiamento patológico.	10
Figura 11: Classificação quanto ao Performance Status conforme cada estadiamento clínico....	11
Figura 12: Classificação dos pacientes quanto ao tipo de cirurgia realizada.	12
Figura 13: Classificação quanto ao tipo de cirurgia realizada conforme estadiamento.	13
Figura 14: Porcentagem de pacientes submetidos à quimioterapia conforme o estadiamento. ...	13
Figura 15: Porcentagem de óbito por estadiamento clínico.	15
Figura 16: Classificação do expressão do receptor HER2 em cruzes.....	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparaçao entre as escalas de avaliação de Zubrod e Karnofsky	26
Tabela 2: Classificação das reações imunohistoquímicas em cruzes.....	28
Tabela 3: Classificação de 150 prontuários quanto ao estadiamento patológico	39

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer

GIST: Tumor gastrointestinal

GST: Gastrectomia Subtotal

GT: Gastrectomia Total

HER2: Receptor Epidermal Humano 2IARC:

INCA: Instituto Nacional do Câncer

LE: Laparotomia Exploradora

mL: Mililitro

mM: Milimolar

NCCN: National Comprehensive Cancer Network guidelines

NRC:Não relacionado ao câncer

OS: Sobrevida Global:

PBS: Salina Tamponada com Fosfatos

PS: Performance Status

QT: Quimioterapia

TNM: Estadiamento conforme invasão tumoral, acometimento de linfonodos e
presença de metástase

WHO: World Health Organization

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Curvas de sobrevida por estadiamento clínico (LongRank Mantel-Cox) para os 203 prontuários avaliados.	17
Gráfico 2: Curvas de sobrevida por sexo e Classificação de Láuren (LongRank Mantel-Cox) para os 203 prontuários avaliados.	17
Gráfico 3: Curvas de sobrevida em meses em relação ao sexo (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.	18
Gráfico 4: Curvas de sobrevida em meses em relação à idade (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.	19
Gráfico 5: Curvas de sobrevida em meses em relação à Classificação de Láuren (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.	19
Gráfico 6: Curvas de sobrevida em meses em relação ao grau do tumor (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.	20
Gráfico 7: Curvas de sobrevida em meses em relação à Classificação de Bormann (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.	20
Gráfico 8: Curvas de sobrevida em meses em relação ao terço de acometimento do tumor (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.	21
Gráfico 9: Curvas de sobrevida em meses em relação à presença de Células em Anel de Sinete (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.	21
Gráfico 10: Curvas de sobrevida em meses em relação à realização de quimioterapia (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.	22
Gráfico 11: Curvas de sobrevida em meses em relação à realização de radioterapia (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.	22
Gráfico 12: Curvas de sobrevida em meses em relação à positividade para a hiperexpressão do receptor Her2 (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.	23
Gráfico 13: Curvas de sobrevida em meses em relação à realização de cirurgia (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.	24
Gráfico 14: Curvas de sobrevida em meses em relação ao tipo de cirurgia realizada (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.	24
Gráfico 15: Curvas de sobrevida em meses em relação ao estadiamento (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.	25

1) INTRODUCÃO

O carcinoma gástrico é definido pela World Health Organization (WHO) / International Agency for Research on Cancer (IARC) como um tumor epitelial maligno da mucosa do estômago com diferenciação glandular (FT et al., 2014). Está classificado atualmente como o segundo câncer de maior mortalidade no mundo. (HU et al., 2012). Até os anos 30 era a principal causa de óbitos por neoplasia, sendo ultrapassada pela neoplasia de pulmão após o advento dos refrigeradores e descoberta dos antibióticos para tratar a bactéria *Helicobacter pylori*. Está entre a quarta neoplasia de maior acometimento entre os homens e a quinta entre as mulheres.

O prognóstico mantém-se reservado na maioria dos países, devido aos sintomas inespecíficos que frequentemente levam a um diagnóstico tardio. A realização de exames de rotina para tentar um diagnóstico precoce não tem sido demonstrada como uma alternativa de prevenção secundária válida na maioria dos países. (DE VITA, VINCENT T JR; LAWRENCE THEODORE S; ROSENBERG, 2014;). No Japão, onde a doença é endêmica, grande parte da população realiza endoscopia de rastreio e pode ser diagnosticada em estádios iniciais e realizar o tratamento buscando a cura, que só é possível através da ressecção total do tumor. A complementação terapêutica com quimioterapia e radioterapia tem indicação a depender sobretudo do estadiamento em que a doença se encontra, mas mesmo com a associação de tratamentos a taxa de cura permanece baixa.

Nos últimos anos tem-se feito um esforço notório para se identificar formas completares de tratamento, como as terapias alvo moleculares. Uma das mais recentes terapias de tratamento para a neoplasia gástrica até o momento foi a descoberta da proteína transmembrana HER-2/neu (Receptor Epitelial Humano) que interfere diretamente com a via de sinalização, através das propriedades de proliferação, diferenciação e morte celular (KASPER; SCHULER, 2014). Baseado nessa comprovação, foi criada a molécula alvo para se ligar a esta proteína, neutralizando esta via de sinalização celular e em 28 de Janeiro de 2010 as autoridades europeias aprovaram o uso do Trastuzumabe, um anticorpo monoclonal direcionado para o receptor tumoral HER-2. Frequentes estudos tem sido realizados para tentar localizar outras possíveis formas de bloqueio das vias de sinalização, propiciando tratamentos

mais direcionados às células tumorais, com menor toxicidade para os pacientes e maior efetividade. As terapias-alvo direcionadas para a neoplasia gástrica tem tido eficácia comprovada para tumores metastáticos, após ou associados à quimioterapia paliativa.

A amplificação do receptor HER2 foi detectada para os tumores de mama, colón, pâncreas, bexiga, pulmão, ovário, endométrio, rim, cabeça e pescoço, próstata, esôfago, estômago e ovário (SCHOLL; BEUZEBOC; POUILLART, 2001) com implicações clínicas descritas apenas para os tumores de mama, estômago e junção esôfago-gástrica.

1.1. Epidemiologia

De acordo com estimativas da *The American Cancer Society* para 2015, cerca de 24.590 casos novos de câncer de estômago serão diagnosticados (cerca de 63% em homens e 37% em mulheres) com cerca de 1.720 óbitos relacionados à doença (60% dos homens e 40% das mulheres). Nos EUA a doença acomete em maior número pacientes mais idosos, com 60% dos diagnósticos feitos em pacientes a partir de 65 anos, com a mortalidade relacionada classificada em sexto lugar entre as neoplasias. No Brasil, a estimativa feita pelo Instituto Nacional do Câncer para o ano de 2016 de 12.920 casos novos de câncer de estômago em homens e 7.600 em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 13,19 casos novos a cada 100 mil homens e 7,41 a cada 100 mil mulheres (www.inca.gov.br).

É um tumor extremamente raro antes dos 30 anos e o local de maior acometimento no órgão abaixo da cárdia é na região distal (antro-pilórica). (FT et al., 2014)

1.2. Fatores de Risco

Não se sabe com exatidão a causa da neoplasia gástrica. Os fatores de risco se dividem em adquiridos e genéticos. Os adquiridos podem ser nutricionais (alta ingestão

de sal e/ou nitrato, dieta pobre em vitamina A e C, alimentos defumados, ausência de refrigeração, baixa ingestão de água); ocupacionais (trabalhadores no ramo da borracha e carvão); tabagistas; infecção por *Helicobacter pylori*, vírus Epstein-Barr; exposição à radiação; cirurgia gástrica prévia por úlcera gástrica benigna; tratamento prévio para linfoma MALT (*Mucosa-associated lymphoid tissue*). Os fatores genéticos são tipo sanguíneo "A", anemia perniciosa, história familiar de parentes de primeiro grau com câncer gástrico sem fator de risco conhecido, câncer gástrico difuso hereditário (mutação de CDH1), história familiar de câncer, câncer de cólon hereditário não-polipóide, polipose adenomatosa familiar, síndrome de Li-Fraumeni, mutação de BRCA 1 e BRCA2; pessoas que apresentaram lesões precursoras, como pólipos gástricos adenomatosos, gastrite atrófica crônica, displasia, metaplasia intestinal, doença de Menetrier; etnia; e obesidade (associação fraca). (DE VITA, VINCENT T JR; LAWRENCE THEODORE S; ROSENBERG, 2014;)

É conhecida a influência ambiental, levando imigrantes a adquirirem o risco da população onde moram, e a influência ligada a fatores do hospedeiro, e fatores socioeconômicos (SENSITIVE; DETECT, 2000; GROOTENDORST *et al.*, 2009). Os sítios de acometimento gástrico podem estar diretamente relacionados aos fatores desencadeantes.

2.0) CLASSIFICAÇÕES DO CÂNCER GÁSTRICO

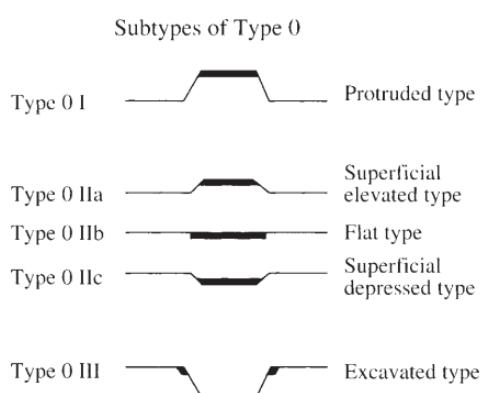
As neoplasias gástricas podem ser classificadas inicialmente de forma anatomo-patológica pelo tipo de tumor e, em complemento, incluídas em subtipos tumorais conforme classificação descrita por Láuren, ou também classificados quanto à macroscopia, conforme descrição de Borrmann. Para os tumores gástricos precoces, pode-se classificar através da endoscopia quanto ao tipo de crescimento tumoral.

2.1. Classificação Histológica

A classificação histológica mais comumente utilizada é a proposta pela WHO (World Health Organization) e Láuren. A Classificação da WHO separa os tumores em quatro tipo histológicos predominantes: adenocarcinomas tubulares, adenocarcinomas papilares, adenocarcinomasmucinosos e carcinomas em células em anel de sinete. Outros subtipos classificados em menor número são carcinoma adenoescamoso, carcinoma escamoso, carcinoma indiferenciado e tipos raros (carcinoma endócrino-exócrino misto, carcinoma de pequenas células, carcinoma de células parietais, coriocarcinoma, tumor do seio endodérmico, carcinoma embrionário, adenocarcinoma rico em células de Paneth e adenocarcinomahepatóide. (FT et al., 2014)

2.2. Classificação Endoscópica

O câncer gástrico precoce pode ser classificado endoscopicamente de acordo com a Sociedade Japonesa de Endoscopia digestiva conforme o padrão de crescimento. O tipo I é uma lesão polipóide. O tipo II se subdivide em IIa: superficial e elevado, quando a altura da lesão é menor ou igual a duas vezes a mucosa normal; IIb: superficial e plano e IIc: superficial e deprimido. O tipo III é o tumor ulcerado. Os tipos I, II e III são considerados superficiais e potencialmente ressecáveis. O subtipo IIc é mais propenso a apresentar invasão profunda e multifocal de mucosa, conforme exemplificado na figura abaixo. (FERRÁNDEZ; MOSTACERO; LANAS, 2013)



JGCA: Japanese classification of gastric carcinoma-2nd Engl.ed

2.3. Classificação de Lauren

Em 1965 os adenocarcinomas gástricos foram subdivididos por Láuren em dois subtipos: intestinal e difuso. Essa classificação propiciou uma observação além da histologia sobre o prognóstico da doença. (Figura 1)(LAUREN, 1965)

O subtipo intestinal possui histologia comparável ao carcinoma de cólon, histologicamente formam glândulas coesas e são mais comum em homens e pacientes mais velhos, mais associado à gastrites do corpo que levam a atrofia e metaplasia intestinal, displasia e posteriormente câncer. O padrão de metástases é hematogênico com disseminação para linfonodos e fígado. O subtipo difuso é histologicamente semelhante ao estômago, forma glândulas pouco coesas ou sem coesividade, ocorre com maior frequência em pacientes mais jovens e em mulheres, e está mais relacionado ao tipo sanguíneo “A” e a casos de pangrastrite sem atrofia, com padrão de metástases para linfonodos, ovário e serosa; tende a ser diagnosticado em estádios mais precoces e geralmente é mais agressivo, oferecendo piores taxas de sobrevida global.(LAUREN, 1965)

A redução do câncer gástrico mundial parece estar mais associada à redução do subtipo intestinal, enquanto há aumento do subtipo difuso. ((DE VITA, VINCENT T JR; LAWRENCE THEODORE S; ROSENBERG, 2014; ZABAleta, 2012)

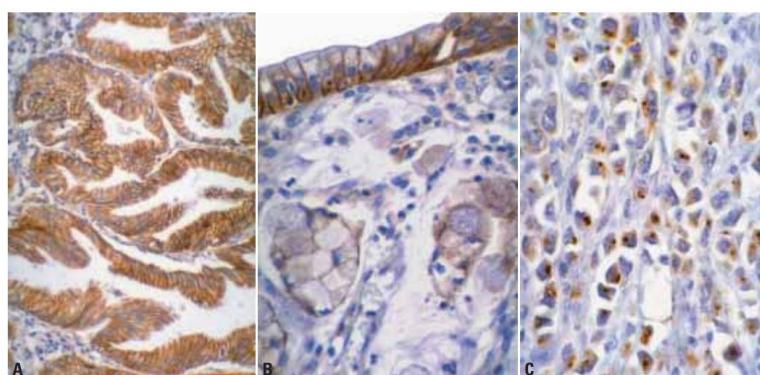


Figura 1: Expressão de e-caderina no adenocarcinoma gástrico. A: tipo intestinal. B: tipo difuso. C: indiferenciado(FT et al., 2014).

2.4. Classificação de Borrmann

A Classificação de Borrmann é uma avaliação macroscópica e descrita conforme o grau de infiltração tumoral no estômago: Tipo I: tumor polipóide; Tipo II: vegetante, ulcerado com margens bem delimitadas; Tipo III: ulcerado com margens mal definidas; Tipo IV: infiltrante, predominantemente com lesão intra-mural, pobremente delimitado. (FT et al., 2014)

3.0) ESTADIAMENTO DO CÂNCER GÁSTRICO

O estadiamento para o câncer gástrico pode ser realizado no pré-operatório com tomografias e endoscopia, mas o estadiamento completo é determinado após a cirurgia e definido de acordo com a camada de infiltração na mucosa gástrica, ao número de linfonodos acometidos e à presença ou não de metástases à distância. Através do estadiamento pode-se traçar um plano terapêutico e estima o prognóstico, conforme guidelines da National Comprehensive Cancer Network guidelines(NCCN).

Conforme a *American Joint Committee of Cancer* (AJCC), (EGNER, 2010), os tumores gástricos são estadiados quanto à camada de invasão - T (Tumor Primário), à invasão de linfonodos regionais - N, e a presença ou não de metástases à distância - M, da seguinte forma:

TUMOR PRIMÁRIO (T):

Tx: Tumor primário não pode ser acessado

T0: Sem evidência de tumor primário

Tis: Carcinoma *in situ*. Tumor epitelial sem invasão da lâmina própria

T1: Tumor invade lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa

T1a: Tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa

T1b: Tumor invade submucosa

T2: Tumor invade a muscular própria

T3: Tumor penetra no tecido conjuntivo da subserosa sem invadir peritônio visceral ou estruturas adjacentes

T4: Tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes

T4a: Tumor invade a serosa (peritônio visceral)

T4b: Tumor invade estruturas adjacentes

LINFONODOS REGIONAIS (N):

Nx: Linfonodos regionais não podem ser acessados

N0: Sem metástase para linfonodos regionais

N1: Metástases de 1 a 2 linfonodos regionais

N2: Metástases em 3 a 6 linfonodos regionais

N3: Metástases em 7 ou mais linfonodos regionais

N3a: Metástases em 7 a 15 linfonodos regionais

N3b: Metástases em 16 ou mais linfonodos regionais

METÁSTASES À DISTÂNCIA (M)

M0: Sem metástase à distância

M1: Metástase à distância

GRAU HISTOLÓGICO (G)

Gx: Grau histológico não pode ser determinado

G1: Bem diferenciado

G2: Moderadamente diferenciado

G3: Pobremente diferenciado

G4: Indiferenciado

O estadiamento, ainda de acordo com a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) é agrupado para compor o estadiamento TNM para carcinoma gástrico da seguinte forma:

Estadio 0 Tis N0 M0

Estadio IA T1 N0 M0

Estadio IB T2 N0 M0

 T1 N1 M0

Estadio IIA T3 N0 M0

 T2 N1 M0

 T1 N2 M0

Estadio IIB T4a N0 M0

 T3 N1 M0

T2 N2 M0

T1 N3 M0

Estadio IIIA T4a N1 M0

T3 N2 M0

T2 N3 M0

Estadio IIIB T4b N0 M0

T4b N1 M0

T4a N2 M0

T3 N3 M0

Estadio IIIC T4b N2 M0

T4b N3 M0

T4aN3M0

Estadio IV Qualquer T Qualquer N M1

Conforme o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), apesar de não haver um número universalmente aceito de linfonodos de que devem ser ressecados

para se fazer um estadiamento adequado, recomenda-se que sejam no mínimo quinze para se evitar alterações posteriores no estadiamento.

4.0) AVALIAÇÃO CLÍNICA

Em 1949, os pesquisadores David A. Karnofsky e Joseph H. Burchenal desenvolveram uma escala para avaliar clinicamente os pacientes quanto à possibilidade de receberem quimioterapia, tornando-se conhecida como Escala de Karnofsky. Esta avaliação clínica varia a cada dezena entre 100 (Cem) - paciente assintomático a 0 (Zero) - óbito, mais frequentemente sendo utilizada até a classificação 10 (Dez) - paciente moribundo com processo clínico evoluindo para êxito letal.

Uma outra forma de avaliação foi criada pelo *EasternCooperativeOncologyGroup* (ECOG), publicada por Oken et al em 1982, chamada também de escala WHO ou Escore de Zubrod. Seu uso tem como vantagem a simplicidade, com variação da avaliação clínica entre 0 (Zero) - paciente assintomático ao 5 (Cinco) - óbito, utilizada com maior frequência até a classificação 04 (Quatro) - paciente totalmente acamado. (Tabela 1)

As duas escalas podem ser usadas de forma comparativa, conforme demonstração na tabela1 abaixo:

Escala de Zubrod (ECOG)	Escala de Karnofsky (%)
PS 0 - Atividade normal	100 - nenhuma queixa: ausência de evidência da doença 90 - capaz de levar vida normal; sinais menores ou sintoma da doença
PS 1 - Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal	80 - alguns sinais ou sintomas da doença com o esforço 70 - capaz de cuidar de si mesmo; incapaz de levar suas atividades normais ou exercer trabalho ativo
PS 2 - Fora do leito mais de 50% do tempo	60 - necessita de assistência ocasional, mas ainda é capaz de prover a maioria de suas atividades 50 - requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes
PS 3 - No leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados mais intensivos	40 - incapaz; requer cuidados especiais e assistência 30 - muito incapaz; indicada hospitalização, apesar da morte não ser iminente
PS 4 - Preso ao leito	20 - muito debilitado; hospitalização necessária; necessitando de tratamento de apoio ativo 10 - moribundo, processos letais progredindo rapidamente

Tabela 1: Comparação entre as escalas de avaliação de Zubrod e Karnofsky. www.inca.gov.br

O câncer gástrico precoce raramente causa sintomas e até 50% dos pacientes apresentam sintomas vagos como dispepsia, perda de peso, fadiga, epigastralgia, plenitude pós-prandial, náuseas e vômitos. Perda ponderal e dor abdominal são mais frequentemente sintomas iniciais. Alguns sintomas são mais relacionados à regiões específicas de acometimento, como disfagia ou pseudoacalásia indicando tumor na cardia com extensão para junção esofagogástrica, saciedade precoce sugerindo infiltração difusa com distensão de parede gástrica e saciedade tardia e vômitos indicando acometimento da cardia. Hematêmese e anemia são sintomas menos comuns (DE VITA, VINCENT T JR; LAWRENCE THEODORE S; ROSENBERG, 2014; FT et al., 2014). Os achados mais comuns de metástases são linfonodo supraclavicular palpável (Nódulo de Virchow), massa palpável no exame retal (Plateleira de Blummer), nódulo periumbilical (Nódulo de Sister Mary Joseph), ascite, icterícia, massa hepática ou pélvica ((LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2011)

5.0) HER2 e CÂNCER GÁSTRICO

O fator de crescimento epidermal (EGF) e seu receptor (EGFR) foram descobertos respectivamente em 1962 e 1978, mas seus empregos clínicos decorrem da década passada. A família é representada por 4 receptores sendo HER1 (EGFR), HER2, HER3 e HER4.

O proto-oncogene HER-2/neu, encontrado na banda longa do cromossomo 17 (21q17) codifica um membro da família da tirosina quinase, uma proteína de 185.000 daltons. É o membro da família mais próximo do EGFR; possui um domínio extracelular, um domínio transmembrana que inclui dois clusters repetidos ricos em cisteína e um domínio intracelular. Em 1987 um estudo realizado pelo MD Anderson Cancer Center com 189 amostras de tumores primários de mama demonstrou correlação entre a amplificação do HER-2 e pior sobrevida, sendo menores estas taxas quanto maior a amplificação do oncogene. A indicação era de que o HER-2/neu fosse um receptor celular para um ligante não identificado naquele momento. (SLAMON et al., 1987). Encontra-se mais frequentemente ampliado nos tumores proximais e com subtipo difuso(HU et al., 2012).

A avaliação da amplificação pode ser feita através de imunohistoquímica ou imunofluorescência, com graduação da intensidade da expressão da proteína: 0: ausência de reatividade, ou reatividade em menos de 10% das células tumorais, sendo considerado negativo para superexpressão do receptor HER2; uma cruz: marcação fraca em mais de 10% das células tumorais em apenas parte da membrana, sendo considerado negativo para amplificação do receptor; duas cruzes: marcação moderada a completa, na membrana basolateral ou lateral com reatividade em mais de 10% das células, sendo considerado indeterminado; três cruzes: marcação forte e completa da membrana basolateral ou lateral, com reatividade em mais de 10% das células tumorais, sendo considerado positivo para superexpressão do HER2. (Tabela 2)

Tabela 2: Classificação das reações imunohistoquímicas em cruzes.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

	Padrão de Expressão Imunohistoquímica da Amostra Cirúrgica	Padrão de Expressão Imunohistoquímica das biópsias	Avaliação da Superexpressão de HER2-neu
0	Ausência de reatividade ou reatividade da membrana em <10% das células tumorais	Ausência de reatividade ou ausência de reatividade na membrana em todas as células tumorais	Negativo
1+	Reatividade falha ou fracamente perceptível em ≥10% das células tumorais. As células são reativas em apenas parte de suas membranas	Grupo de células tumorais com reatividade membranosa fraca ou quase imperceptível	Negativo
2+	Reatividade basolateral ou membranosa fraca ou moderada em ≥10% das células tumorais	Grupo de células tumorais com expressão fraca a moderada completa basolateral ou membranosa independente	Indeterminado
3+	Reatividade completa e forte basolateral ou membranosa em ≥10% das células tumorais	Grupos de cinco ou mais células tumorais com reatividade forte e completa basolateral ou membranosa	Positivo

Na prática clínica, a expressão de duas cruzes do receptor implica em realização de testes com hibridização in situ, como FISH ou CISH.(GAO et al., 2014)

A junção de um ligante ao receptor inicia a homo ou heterodimerização com posterior ativação da tirosina quinase, que por sua vez estimula uma cascata de sinalização incluindo a via da PI3K e proteína quinase ativada por mitogênio (MAP) que modula a resposta celular a diversos estímulos, incluindo sobrevida e proliferação celular. (CHATURVEDI; SINGH, 2012)

6.0) TRATAMENTO

O tratamento da neoplasia gástrica é realizado de acordo com o estadiamento ao diagnóstico. Além do tratamento preconizado, deve-se realizar avaliação clínica, laboratorial e nutricional de cada paciente. Não raro os pacientes encontram-se debilitados, desnutridos ou com idade avançada e comorbidades clínicas associadas, impedindo que o tratamento ideal seja empregado. O planejamento pode englobar cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou suporte paliativo exclusivo, de acordo com os protocolos do NCCN.

6.1. Tratamento Cirúrgico

A taxa de cura do câncer gástrico está estreitamente relacionada ao diagnóstico precoce e passa necessariamente pela cirurgia com ressecção completa da lesão e ressecção dos linfonodos, o que pode acontecer nos estadiamentos I, II e III. O termo R, descrito inicialmente por Hermanek et al. em 1994, identifica o padrão de doença residual após cirurgia. R0 designa ausência de doença residual macro ou microscópica, com margens livres de tumor; R1 indica doença macroscopicamente ressecada, mas com presença de doença microscópica; R2 indica doença residual macroscópica. Os japoneses criaram uma classificação para indicar o grau de ressecção linfonodal adequadamente realizado, descrito como D1: remoção em bloco de todos os linfonodos da cadeia N1 (até 3 cm do tumor), D2: ressecção D1 associada a remoção de linfonodos hepáticos, esplênicos, celíacos e gástricos à esquerda) e D3: gastrectomia total, omentectomia, esplenectomia distal, pancreatectomia, linfadenectomia celíaca e portal(LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2011)

A linfadenectomia deve incluir pelo menos 15 linfonodos para o estadiamento, com uma melhor avaliação prognóstica de sobrevida com a ressecção de 30 linfonodos. (MULLANEY et al., 2002).

6.2 . Avaliação Após Neoadjuvância

A avaliação após tratamento inicial com quimioterapia ou radioterapia antes da cirurgia deve ser descrito pelo patologista. Um escore utilizado inicialmente para câncer retal é sugerido pelo *NationalComprehensiveCancer Network* (NCCN) para ser usado pelos patologistas, com a seguinte classificação:

Score de Regressão Tumoral 0 (Resposta Completa): Ausência de células cancerígenas, incluindo linfonodos; 1 (Resposta Moderada): Células isoladas ou pequeno grupo de células neoplásicas; 2 (Resposta Mínima): Área de neoplasia residual maior do que área de fibrose; 3 (Pouca Resposta): Efeito de tratamento mínimo ou ausente; neoplasia residual extensa.

6.3. Tratamento conforme o Estadiamento

Os tumores *in situ* (Tis) os tumores que invadem lâmina própria ou a muscular da mucosa (T1a)podem ser tratados cirurgicamente ou através de ressecção endoscópica, conforme recomendações da NCCN Version 3.2015. Para os casos em que a ressecção endoscópica foi indicada, segue-se o acompanhamento endoscópico. Para pacientes submetidos à cirurgia R0, com estadiamento Tis ou T1 N0, segue-se acompanhamento endoscópico. Pacientes com estadiamento T1b potencialmente ressecáveis, há indicação de cirurgia e posteriormente acompanhamento endoscópico.

Pacientes com estadiamento T2 ou maior, independente da presença ou não de acometimento linfonodal, sem comorbidades limitantes, com tumores potencialmente ressecáveis, há indicação de cirurgia inicial. Quando a cirurgia for R0, pode-se indicar seguimento; ou para alguns pacientes selecionados quimioterapia com Leucovorin associada à 5-Fluorouracila ou Capecitabina seguida por Leucovorin associado à radioterapia, seguida novamente por Leucovorin associado à 5-Fluorouracila ou Capecitabina; ou ainda quimioterapia adjuvante isolada para pacientes que foram submetidos à ressecção à D2. Para pacientes em que a cirurgia foi classificada com R1, há indicação de quimioterapia baseada em fluoropirimidina associada à radioterapia. O estudo Magic Trial(CUNNINGHAM et al., 2006)consolidou o uso da quimioterapia neoadjuvante com aumento das taxas de sobrevida livres de progressão (HR=0,66; IC

de 95%: 0,53-0,81; p<0,001) e da sobrevida global (HR=0,75; IC de 95%: 0,6-0,93; p=0,009) no braço que realizou quimioterapia.

Em pacientes com comorbidades limitantes ou tumores irresecáveis, há indicação de quimioterapia baseada em fluoropirimidina ou taxanos associada à radioterapia ou isolada. Caso consiga posteriormente ser submetido à cirurgia, as indicações são as mesmas dos estadiamentos mais iniciais conforme o tipo de cirurgia obtida, R0 ou R1. Em pacientes com cirurgia R2, pode haver indicação de quimioterapia baseada em fluoropirimidina associada à radioterapia ou em casos de comprometimento clínico, manejo paliativo com quimioterapia ou clínico exclusivo.

Em pacientes metastáticos, o tratamento mais utilizado até 2010 era a quimioterapia, quando o estudo internacional, fase III, randomizado e multicêntrico ToGA(BANG et al., 2010) mudou essa concepção. O estudo mostrou que essa população deve ser testada quanto à expressão do receptor HER-2 e, quando superexpressos, combinar quimioterapia com anticorpo monoclonal bloqueador de Her2, Trastuzumabe, apresentou ganho de 2,7 meses na sobrevida global com toxicidade tolerável. O estudo levou ao desenvolvimento de várias avaliações populacionais para que se conhecesse qual o real percentual da população que poderia ser beneficiada com o anticorpo e qual o real ganho do mesmo nas diferentes variações genéticas. A literatura mostra uma superexpressão de 5,7 a 34% para o referido receptor(GOMEZ-MARTÍN et al., 2014).

Em 2014, o estudo internacional, randomizado, multicêntrico, placebo-controlado, fase III REGARD TRIAL (FUCHS et al., 2014) comparou um anticorpo monoclonal humano IgG1 antagonista do receptor-2 de VEGF com placebo em segunda linha de tratamento após quimioterapia e mostrou um ganho de sobrevida global de 1,4 meses com uma droga chamada de Ramucirumab, sobre cuidados paliativos exclusivos. No mesmo ano, outro estudo fase III, The RAINBOW TRIAL, mostrou resultados de pacientes randomizados para receber Paclitaxel isolado versus Paclitaxel associado com Ramucirumab, com benefício na sobrevida global com adição da referida droga à Placebo sobre o placebo e o Paclitaxel isolado (9,6 meses [95% CI 8·5–10·8] vs 7·4 meses) (FUCHS et al., 2014)(WILKE et al., 2014). Os dois estudos mostraram toxicidades manejáveis, mas ambos foram aplicados à pacientes com bom performance status.

Outra promessa recente para o tratamento de neoplasia gástrica é a imunoterapia com bloqueio de PD-L1 (Programmed death-ligand 1), uma proteína transmembrana com função inibitória da proliferação dos linfócitos T CD8+. Em Maio de 2015, um estudo avaliou 162 pacientes com câncer gástrico ou da junção esôfago-gástrica recidivado ou metastático quanto à expressão PD-L1, com 40% dos pacientes expressando positividade com pelo menos 1%. Para estes, foi administrado Pembrolizumab (anticorpo monoclonal bloqueador de PD-L1) mostrando benefício para o uso da droga com duração de seguimento de 8,8 meses com 33% dos pacientes ainda em terapia, com toxicidade manejável(MURO, 2015).

Progressivamente o tratamento para neoplasia gástrica avançada tem englobado terapias complementares à quimioterapia e cirurgia, objetivando não apenas maior sobrevida global, mas maior tempo de sobrevida livre de doença com melhor qualidade de vida.

7.0) OBJETIVOS

Este estudo foi desenvolvido com os seguintes objetivo:

- Avaliar a população diagnosticada e/ou tratada com neoplasia gástrica no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 01/01/2007 a 31/12/2011 quanto à expressão do receptor tumoral Her2/neu.
- Tentar correlacionar a positividade deste receptor com a sobrevida e/ou prognóstico.
- Interpretar o tratamento atualmente utilizado e comparar com o que seria preconizado pela literatura atual.

8.0)MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado na Universidade Federal de Uberlândia, com a parceria dos setores de Patologia, com a colaboração da Dra. Juliana Mota Pereira;setor de Histologia, com as Doutoras Neide Maria Silva e LoyaneBertagnolli Coutinho e setor de Imunologia, sob orientação do Professor Doutor Ernesto Akio Taketomi. A análise estatística foi realizada com o apoio da equipe do setor de estatística do Hospital de Câncer de Barretos.

Esta pesquisa foi apreciada e aprovada pelo comitê de ética da Universidade Federal de Uberlândia sob o número 313.208 em 24/06/2013.

Foram realizadas buscas em prontuários de pacientes admitidos neste serviço sob o CID 10- C16 no período de 01/01/2007 a 31/12/2011, buscando os diagnósticos de adenocarcinoma ou carcinoma epidermóidea junção esôfago-gástrica ou gástrico. Através da listagem, que continha 264 pacientes, foram encontrados 263 prontuários, dos quais 23 receberam diagnóstico de neoplasia antes da data determinada para estudo, 02 pacientes haviam apresentado anteriormente outro tipo de neoplasia, 01 paciente não pôde ter seu sítio primário determinado, 01 paciente foi diagnosticado com neoplasia benigna (Adenoma), 03 pacientes receberam diagnóstico de tumor gastrointestinal (GIST), 11 pacientes foram diagnosticados com outros tipos de neoplasia não relacionados ao estudo em questão, 01 paciente apresentou tumor sincrônico de rim e estômago, 15 pacientes tinham diagnóstico anatomo-patológico de linfoma não-Hodgkin, 01 paciente recebeu diagnóstico de recidiva, 01 tumor carcinoide, 01 optou por realizar tratamento em outro serviço e 01 deu entrada apenas para implante de Porth-o-Cath. Desta forma, 60 prontuários foram então excluídos da listagem inicial, com avaliação final de 203 casos.

Foram revistos todos os prontuários e realizada busca dos blocos de parafina. Dos prontuários analisados, 117 possuíam blocos de parafina com cortes histológicos arquivados no Setor de Patologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. O material foi obtido por meio de biópsia endoscópica ou cirurgia.

Foram realizados dois cortes em cada bloco referido e realizada a reação de imunoperoxidase em um dos cortes, conforme o protocolo da instituição em questão, descrito abaixo:

- 1) Deparafinização em xanol à temperatura ambiente por três trocas de 15 minutos cada.
- 2) Hidratação dos cortes em álcool de concentração decrescente: Álcool absoluto (I, II, III) por 1 minuto em cada; álcool a 95% por um minuto; álcool a 90% por um minuto; álcool a 70% por um minuto.
- 3) Lavagem em água corrente por 10 minutos e destilada por um minuto.
- 4) Pré-tratamento: Recuperação dos sítios antigênicos em microondas por 15 minutos, alta potência, com solução de EDTA (quelante de cálcio) 1mM, ph=8,0.
- 5) Resfriamento por 20 minutos.
- 6) Lavado bem em água corrente por 10 minutos e destilada por um minutos.
- 7) Bloqueio de peroxidase endógena com água oxigenada 10 volumes (3%), com 03 trocas de 10 minutos. (1mL por lâmina)
- 8) Lavagem com água corrente por 5 minutos, água destilada por 1 minuto e tampão PBS 7,4 por 03 minutos.
- 9) Incubação com o anticorpo primário (antígeno 1:50 específico Her2 clone SP3 CELL MARQUE - camundongo), diluído em solução de albumina a 1% e azida sódica 0,1% em PBS (salina tamponada com fosfato), em câmara úmida por um período de 18 horas (overnight) a 4°C. Incubação a 37,0°C por 02 horas. Lavagem com PBS 7,4 (03 trocas).
- 10) Incubação em câmara úmida com anticorpo secundário (Jackson 1:500 / 37151 1:200) marcado com biotina, específico para a espécie animal que foi produzido o anticorpo primário (anti-IgG de camundongobiotinilado), por 30 minutos a 37,0°C).
- 11) Lavagem em PBS 7,4 (03 trocas de 03 minutos cada).
- 12) Incubação em câmara úmida com Complexo Avidina-biotina-peroxidase (1:100), por 30 minutos a 37,0°C.

- 13) Lavagem em PBS 7,4 (03 trocas de 03 minutos cada).
- 14) Revelação com substrato cromógeno DAB (Diamino benzidina - cromógeno): 60mg em 100mL de PBS 7,4 mais 3,0mL de H₂O₂ 10 volumes (3%).
- 15) Lavagem em água corrente por 10 minutos.
- 16) Contra-coloração em Hematoxilina de Harrys ou Mayer por 10 minutos.
- 18) Desidratação dos cortes em álcool com concentração crescente: álcool a 70% por 03 minutos; álcool a 90% por 03 minutos; álcool a 95% por 03 minutos. Álcool absoluto (I, II, III) por 03 minutos em cada.
- 19) Montagem com Entellan e colocação e identificação com etiqueta.

A reação de imunohistoquímica foi realizada inicialmente em uma lâmina de neoplasia de mama com forte expressão para HER2 para a validação do reagente (Figura 3). Após, as lâminas foram avaliadas pela patologista e classificadas conforme a graduação da intensidade da expressão da membrana em cruzes. (Figura 2,3 e 4)

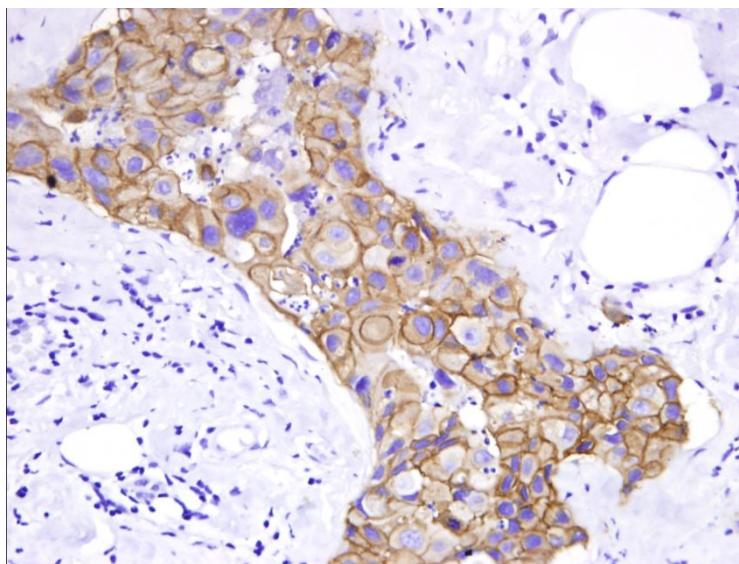


Figura 2:Imunohistoquímica com expressão fortemente positiva (3+) para o receptor HER2.

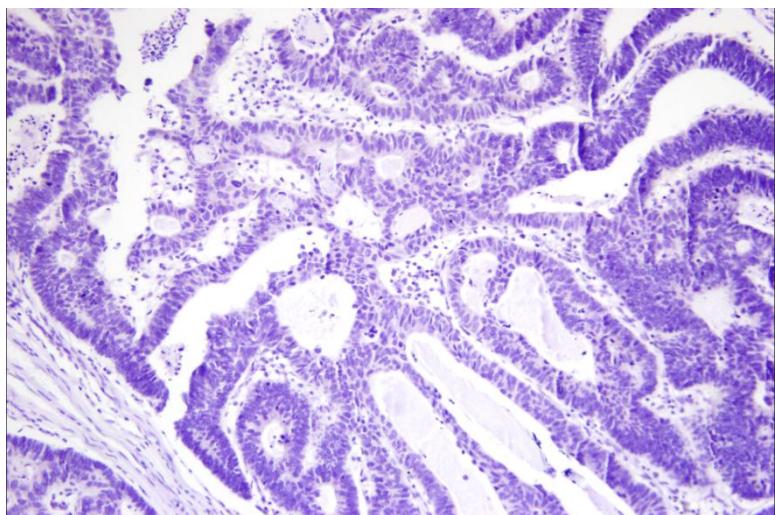


Figura 3: Reação de imunohistoquímica sem expressão proteica para o receptor HER2.

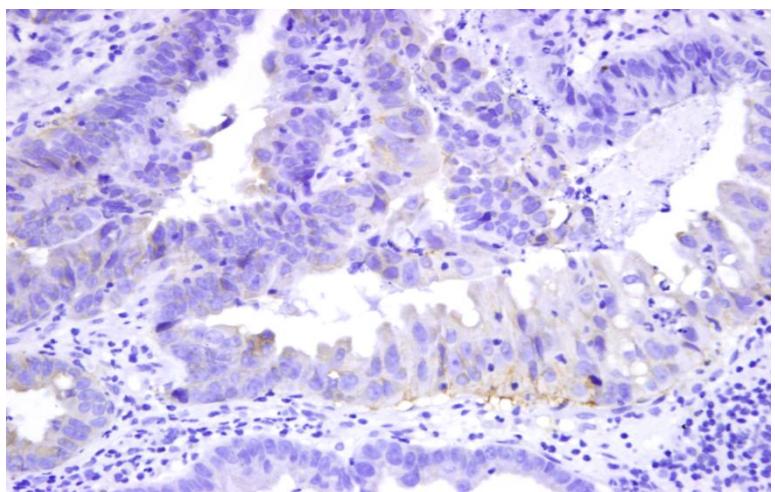


Figura 4: Reação de imunohistoquímica com expressão de uma cruz para o receptor HER2.

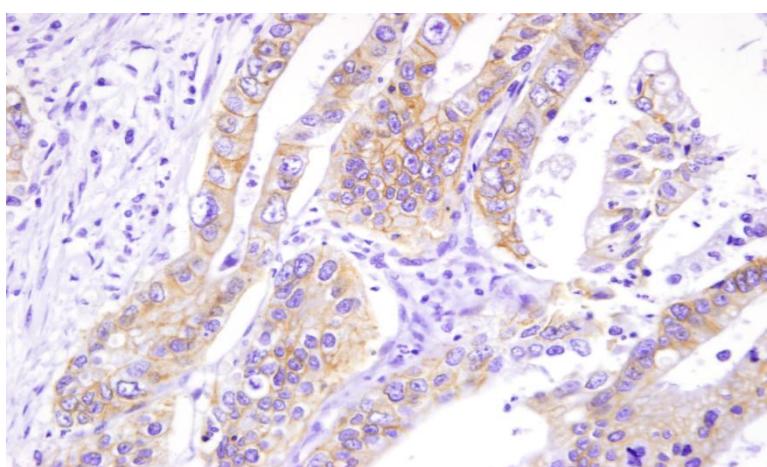


Figura 5: Reação de imunohistoquímica com expressão de duas cruzes para o receptor HER2.

A análise estatística foi realizada por meio de testes não-paramétricos, utilizando-se curvas de Kaplan-Meier. Inicialmente foi realizada a consistência dos dados coletados e incluídos em planilha do Excell e transferidos para o programa SPSS. Através dele foram realizadas as correlações com os dados clínicos e patológicos coletados, na tentativa de estabelecer significância estatística entre os mesmos e a expressão proteica do receptor HER2. Devido à baixa taxa de casos positivos, foram avaliadas as curvas de sobrevida para cada fator isolado. A sobrevida global foi estabelecida como tempo em meses do diagnóstico ao óbito, ou ao último contato registrado em prontuário.

O nível de significância estatística estabelecido foi de $p<0,005$.

9.0) EPIDEMIOLOGIA DOS PACIENTES AVALIADOS:

Através da análise dos prontuários foram realizadas avaliações de dados clínicos e histopatológicos como sexo, Performance Status, idade, terço de acometimento do tumor, Classificação histológica de Lauren e Bormann.

9.1. Avaliação quanto ao sexo de apresentação:

Dos duzentos e três prontuários elegíveis para avaliação no presente estudo, 127 pacientes foram do sexomasculino (60,5%) e 76 do sexo feminino (37,5%). A figura 7 demonstra a distribuição quanto ao sexo.

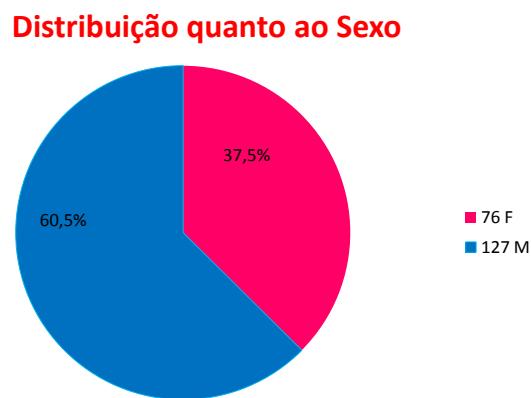


Figura 6: Avaliação de 203 prontuários quanto ao sexo.

9.2. Avaliação quanto ao Performance Status

Conforme inventário dos prontuários, 94 pacientes (46,3%) tiveram descrição do Performance Status, 29 apresentando PS zero (30,8%), 35 pacientes com PS 1 (37,2%), 16 pacientes com PS 2 (17%), 11 pacientes com PS 3 (11,7%), 03 pacientes com PS 4(3,2%). (Figura 8)

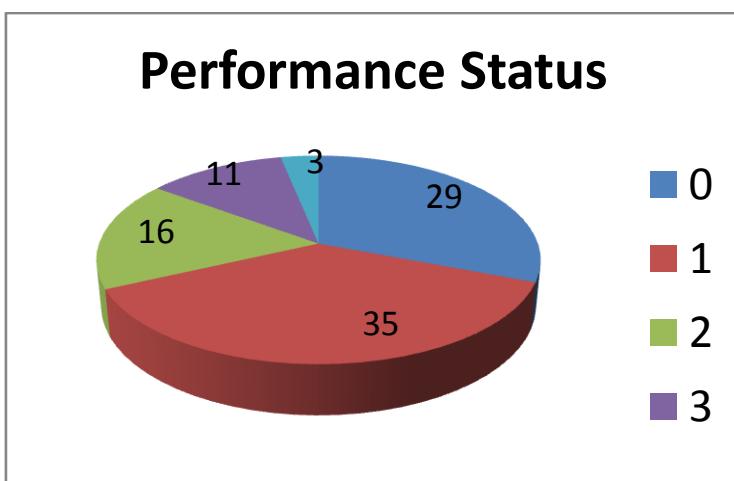


Figura 7: Avaliação percentual de 94 pacientes quanto ao Performance Status, classificado de zero a três.

9.3. Avaliação quanto ao tipo histológico e idade média

Quanto ao tipo histológico, 100% dos pacientes avaliados foram classificados como Adenocarcinoma. A média de idade foi 63,8 anos, variando de 30 a 97 anos.

9.4.A análise do terço de acometimento

Dos 203 prontuários avaliados, 25 neoplasias gástricas acometeram o terço proximal, 01 o terço proximal e médio, 34 casos no terço médio, 23 casos terço médio e distal, 99 no terço distal, 02 ocorreram em anastomose cirúrgica e 19 avaliações não foram possíveis. (Figura 9).

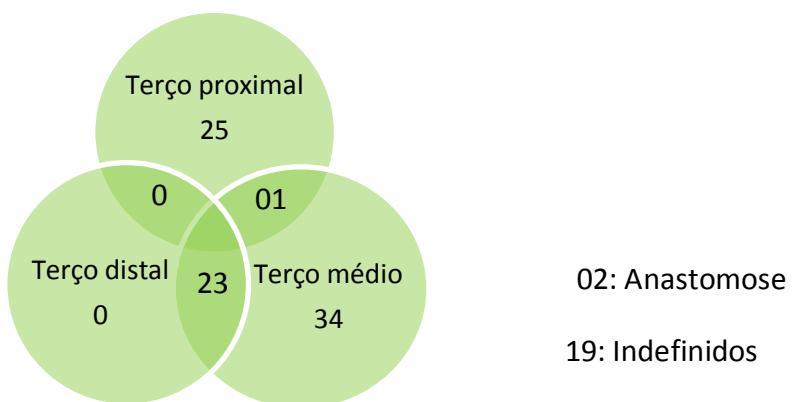


Figura 8: Avaliação quanto ao terço de acometimento do tumor.

9.5. Classificação de Lauren

A revisão dos laudos anátomo-patológicos revelou a descrição de 78 avaliações conforme critérios de Lauren. 47 pacientes (60%) apresentaram subtipo intestinal, 15 (19,2%) apresentaram tipo difuso, 5 (0,06%) o tipo misto e 11 (14,1%) foram indeterminados. (Figura 10)

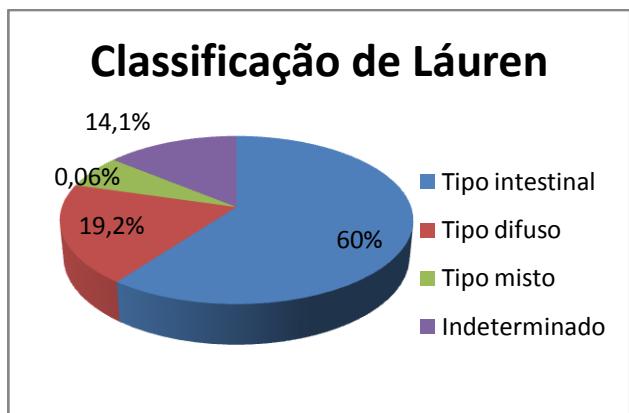


Figura 9: Avaliação quanto à Classificação de Láuren de 78 descrições histopatológicas.

9.6 Distribuição dos pacientes quanto ao Estadiamento

No presente estudo, 150 pacientes tiveram o estadiamento patológico determinado. 08 pacientes com diagnóstico de neoplasia com estadiamento IA, 08 com estadiamento IB, 19 IIA, 09 IIB, 19 IIIA, 20 IIIB, 09 estadio IIIC e 58 pacientes com estadio clínico IV. Somando-se os pacientes em estadiamento III ou IV, potencialmente com maior complexidade de tratamento e gravidade, compreendem 70,6% dos prontuários analisados. (Tabela 3)

Tabela 3: Classificação de 150 prontuários quanto ao estadiamento patológico descrito.

Estadiamento	Número de Pacientes
I A	8
I B	8
II A	19
II B	9
III A	19
III B	20
III C	9
IV	58

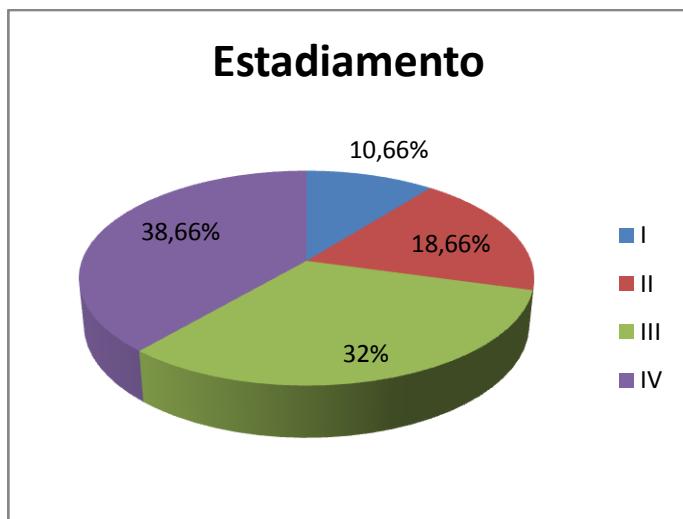


Figura 10: Classificação quanto ao estadiamento patológico.

Comparativamente aos países desenvolvidos, em um artigo de revisão publicado no *InternationalJournalofCancer* em 2012, foram incluídos 49 estudos totalizando 11.337 pacientes, sendo 44% estadios I e II e 56% III e IV(CHUA; MERRETT, 2012), verificando-se maior concentração de pacientes diagnosticados precocemente. Quando comparado ao estudo atual, 29,3% dos pacientes foram diagnosticados nos estadios I e II e 70,7% nos estadios III e IV, configurando o diagnóstico mais tardio realizado nos pacientes em estudo.

9.7. Distribuição do Performance Status em relação ao Estadiamento

Os pacientes foram separados por estadiamento e classificados dentro de cada um deles conforme o Performance Status. No estadiamento IA, os pacientes estavam divididos igualmente entre PS 0 e 1. No estadiamento IB, 33,3% dos pacientes apresentavam-se com ECOG 0 e 66,7% com ECOG 1. Para o estadio IIA, 28,6% dos pacientes com ECOG 0, 57,1% com ECOG 1 e 14,3% com ECOG 2. No estadiamento IIB, 20% dos pacientes com ECOG 0 e 80% com ECOG 1. Para os prontuários avaliados como estadiamento IIIA, 54,5% com ECOG 0, 27,3% com ECOG 1, 18,2% com ECOG 2. A avaliação do estadio IIIB revelou 38,5% dos pacientes avaliados com ECOG 0, 38,5% dos pacientes com ECOG 1 e 23,1% com ECOG 2. Entre os pacientes classificados como estadio IIIC, 50% foram avaliados como ECOG 2 e 50% como

ECOG 3. Para o estadio IV, 32,4% dos pacientes estavam com ECOG 0, 29,4% com ECOG 1, 26,5% com ECOG 2, 5,9% com ECOG 3 e 5,9% com ECOG 4. A figura 12 demonstra a relação percentual entre os pacientes encontrados em cada estádio.

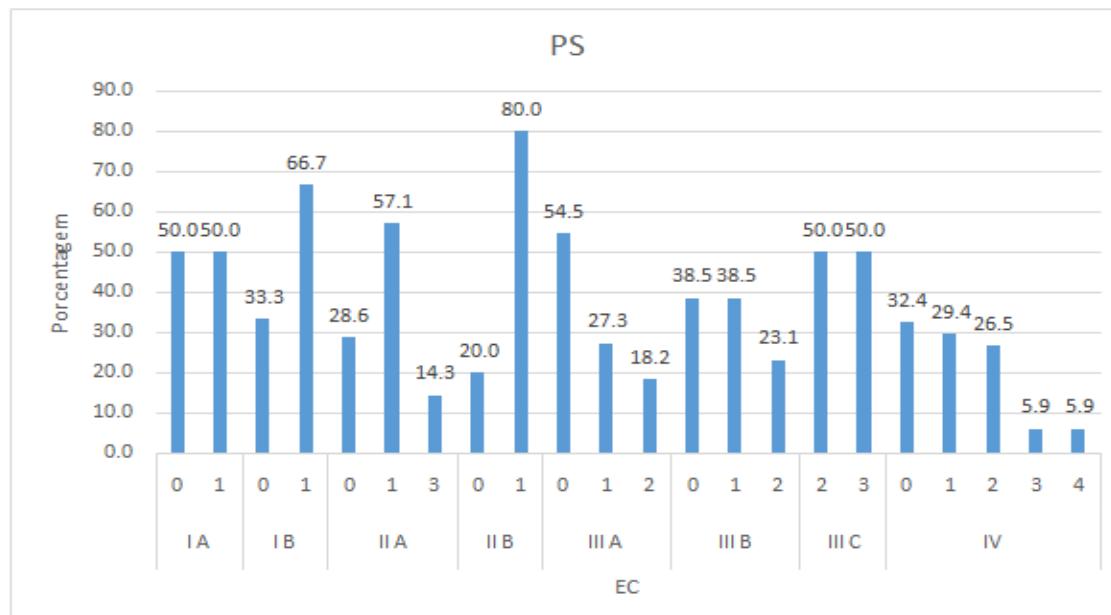


Figura 11: Classificação quanto ao Performance Status conforme cada estadiamento clínico.

9.8. Avaliação dos pacientes quanto à intervenção cirúrgica

O levantamento dos dados demonstrou que 136 dos pacientes (66,9%) dos pacientes estudados foram submetidos à cirurgia, sendo 53 (38,97%) gastrectomias totais (GT), 60 (44,11%) gastrectomias subtotais (GST) e 23 (16,91%) descritas como laparotomias exploradoras, com ressecção cirúrgica impossibilitada pelo volume tumoral, encontro de metástases no ato cirúrgico ou programadas anteriormente para derivação do trato digestivo.

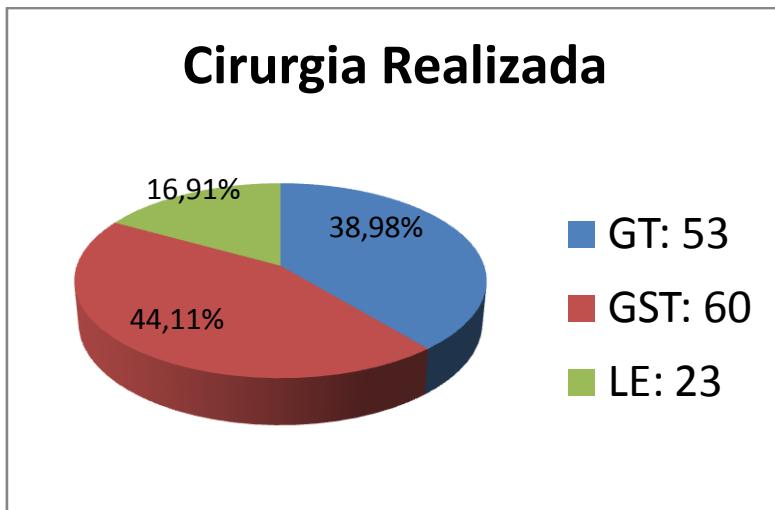


Figura 12: Classificação dos pacientes quanto ao tipo de cirurgia realizada.

A avaliação cirúrgica foi detalhada por estadiamento clínico inicial. Para o EC IA, todas as cirurgias foram gastrectomias, divididas igualmente entre totais e subtotais. Para o estadio IB foram realizadas 75% das cirurgias subtotais e 25% como totais. No EC IIA, 47,4% GST e 52,6% GT. Dos pacientes classificados como IIB, 62,5% foram submetidos à gastrectomia subtotal e 37,5% à gastrectomia total. 55,6% dos pacientes classificados como EC IIIA foram submetidos à gastrectomia subtotal, 38,9% à gastrectomia total e 5,6% à laparotomia exploradora. No EC IIIB, 55% das neoplasias tiveram como abordagem cirúrgica a gastrectomia subtotal e 45% gastrectomia total. No estadiamento IIIC, 22,2% dos tratamentos cirúrgicos foram com GST e 77,8% com GT. No estadiamento clínico IV, 24,4% dos pacientes foram submetidos à GST, 14,6% à GT e 61% à laparotomia exploradora.

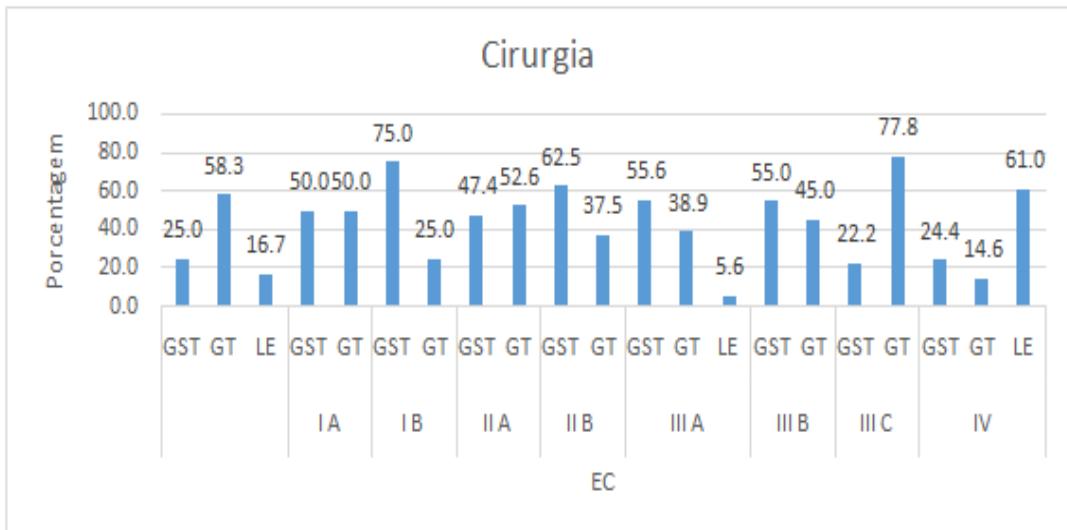


Figura 13: Classificação quanto ao tipo de cirurgia realizada conforme estadiamento.

Conforme descrições cirúrgicas, a mediana dos linfonodos ressecados foi 10, variando de 01 a 44. Apenas 47 (23,1%) dos pacientes em que foram realizadas intervenções cirúrgicas realizaram quimioterapia, sendo apenas 01 paciente elegível para quimioterapia neoadjuvante, 10 pacientes realizaram quimioterapia adjuvante e 36 realizaram quimioterapia com indicação paliativa. Abaixo segue a tabela da realização de quimioterapia conforme estadiamento clínico. (Figura 15).

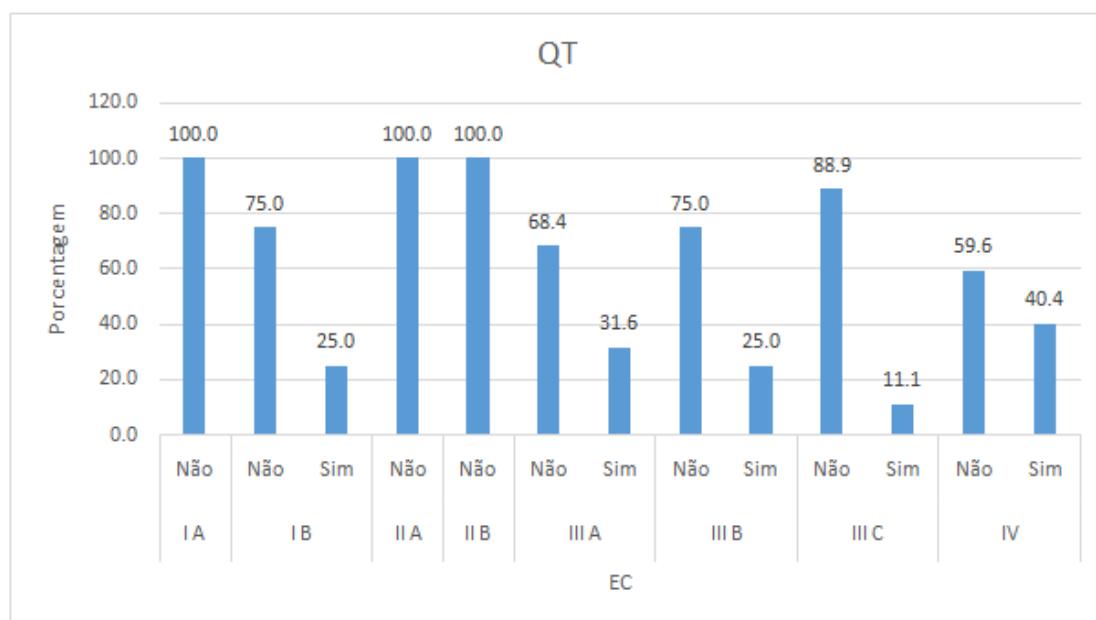


Figura 14: Porcentagem de pacientes submetidos à quimioterapia conforme o estadiamento.

A maioria das propostas de quimioterapia (22) foi realizada com esquema ELF, composta por Etoposide 120mg/m² endovenoso (EV), Leucovorin 300mg/m² EV e 5-Fluorouracil 500mg/m², ambos com infusão no D1 a D3 a cada 28 dias. O segundo esquema mais utilizado foi FUFA, com 5-Fluorouracila 42 mg/m² associado à Leucovorin 20mg/m² endovenoso do D1 ao D5. Quatro pacientes realizaram quimioterapia com esquema FAM, com 5-Fluorouracil 600mg/m² EV D1,D8, D29 e D36, Adriamicina 30mg/m²EV D1e D29 e Mitomicina-C 10mg/m² EV D1 a cada 08 semanas. 01 paciente foi tratado com esquema XELOX, com Capecitabina 2000mg/m²/dia dividido em 2 tomadas a cada 12 horas e Oxaliplatina 130mg/m² EV repetidas a cada 3 semanas por 8 ciclos.

Dos pacientes que realizaram quimioterapia, 20 pacientes tiveram interrupção na programação inicial, sendo 03 por óbito, 5 por piora clínica, 4 por progressão de doença, 03 por mielotoxicidade tendo 01 deles apresentado neutropenia febril, 02 por infecção, 02 por má adesão e 1 teve seu tratamento transferido para outro município.

9.9. Avaliação da realização de radioterapias

Apenas 13 pacientes (6,4%) realizaram radioterapia, com 5 pacientes tendo completado a dose total proposta. Dois pacientes realizaram radioterapia em outro serviço.

9.10. Status dos pacientes até a data final de avaliação dos prontuários

Até o momento final da análise dos prontuários, em 30 de Janeiro de 2014, 75,86% dos pacientes (154) já haviam apresentado êxito letal, 17,73% (36) permaneciam vivos e 6,4% (13 pacientes) não puderam ser encontrados. A perda de seguimento foi determinada após três ligações telefônicas para todos os números cadastrados em prontuários, em datas e horários diferentes. Foi adotada a data final para

análise em 31 de Dezembro de 2013 por permitir um período mínimo de seguimento de 02 anos.

Conforme o esperado, os óbitos foram em maior número entre os pacientes classificados com estadiamentos mais avançados, conforme tabela abaixo: (Figura 16)

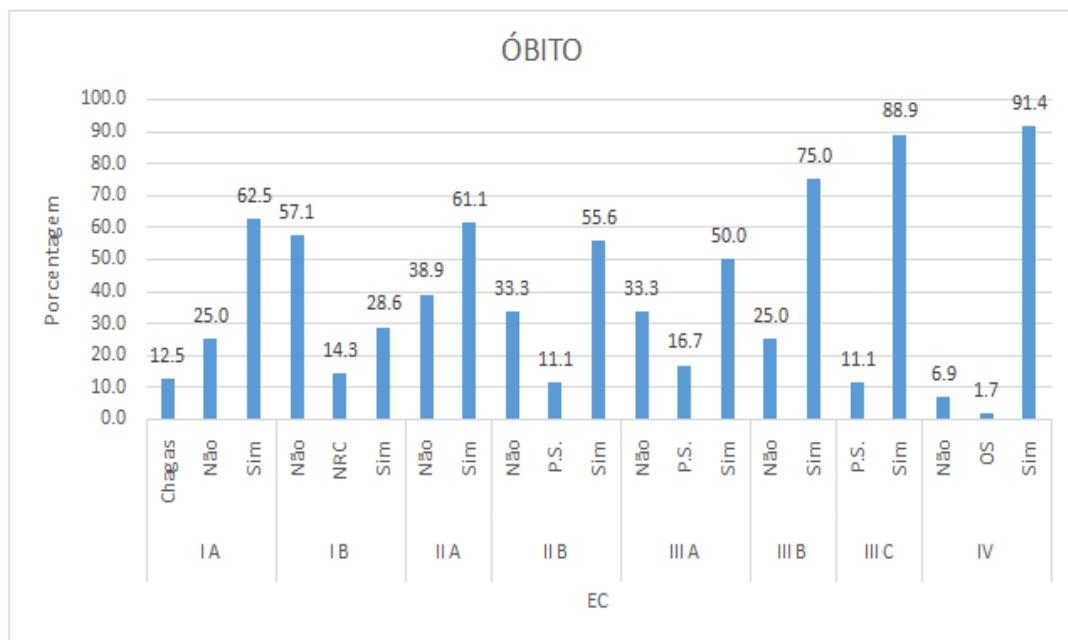


Figura 15: Porcentagem de óbito por estadiamento clínico.

10.0) RESULTADOS:

Dos 203 prontuários avaliados, 196 pacientes possuíam biópsia e /ou cirurgia realizada no Hospital de Clínicas da UFU ou em outro centro. Destes, cento e dezessete blocos de parafinas foram encontrados em arquivo para análise, sendo 22 do ano de 2007, 26 blocos do ano de 2008, 30 do ano de 2009, 28 blocos de 2010 e 17 blocos do ano de 2011.

A avaliação estatística específica para os 117 blocos de parafina mostrou percentuais de análise das características clínicas e patológicas bastante semelhantes á

avaliação total dos 203 prontuários, comprovando que a amostra dos blocos encontrados é representativa da população em estudo.

A classificação da amplificação do receptor HER2 em cruzes mostrou 108 blocos com total ausência de amplificação, 6 blocos com uma cruz de amplificação, 3 blocos com duas cruzes e nenhum bloco com coloração de membrana compatível com três cruzes de amplificação. Se considerássemos, para o presente estudo, os pacientes com duas cruzes de amplificação como positivos para a superexpressão do receptor, teríamos 2,6% de positividade. (Figura 17)

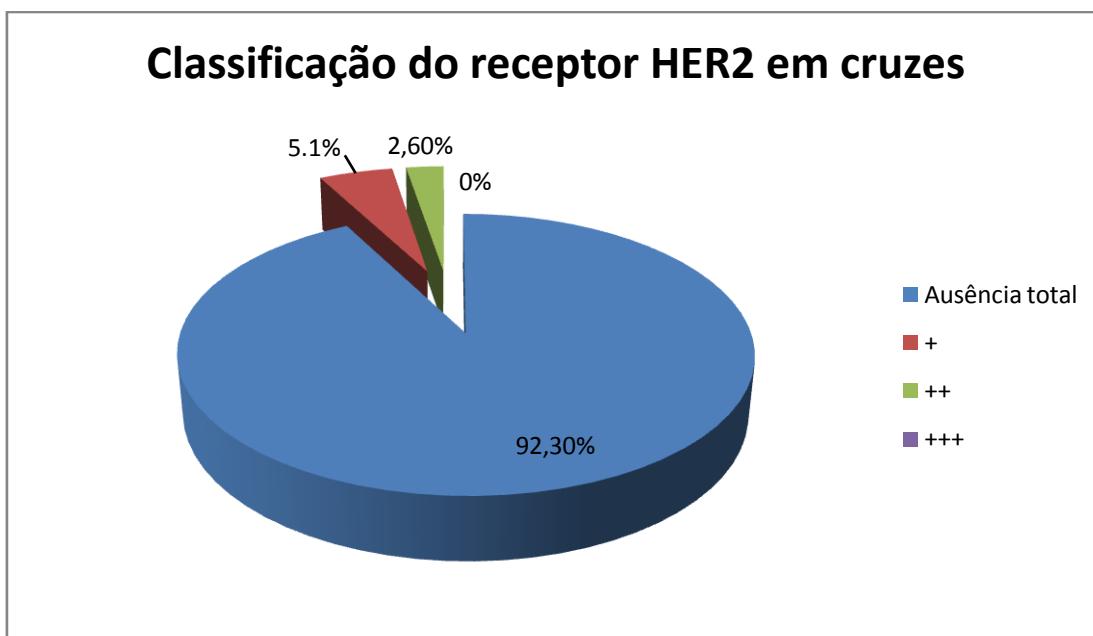


Figura 16: Classificação do expressão do receptor HER2 em cruzes.

Em relação às características clínicas, a média de idade dos pacientes foi de 64 anos, variando de 30 a 97 anos.

A mediana dos linfonodos ressecados em cirurgias foi 10, variando de um a 44 linfonodos.

Os pacientes com estadiamento mais precoces tiveram uma sobrevida média estatisticamente significativa que os pacientes com estadiamentos mais avançados ($p=0,001$), conforme gráfico abaixo:

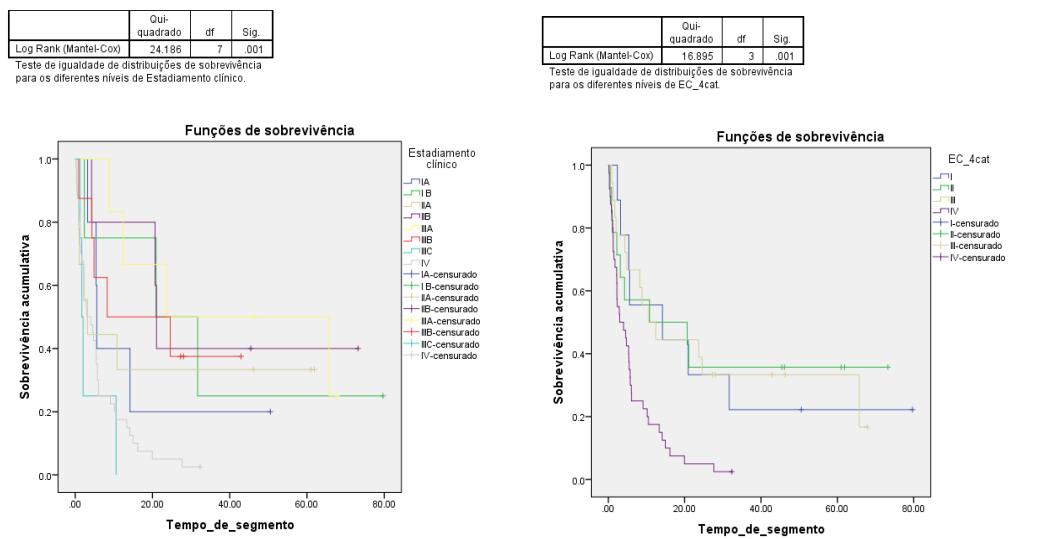


Gráfico 1: Curvas de sobrevida por estadiamento clínico (LongRank Mantel-Cox) para os 203 prontuários avaliados.

A sobrevida não foi relacionada ao sexo, à idade (descrita em pacientes jovens, menores de sessenta anos e idosos, a partir de sessenta anos), ao tipo histológico de Láuren.

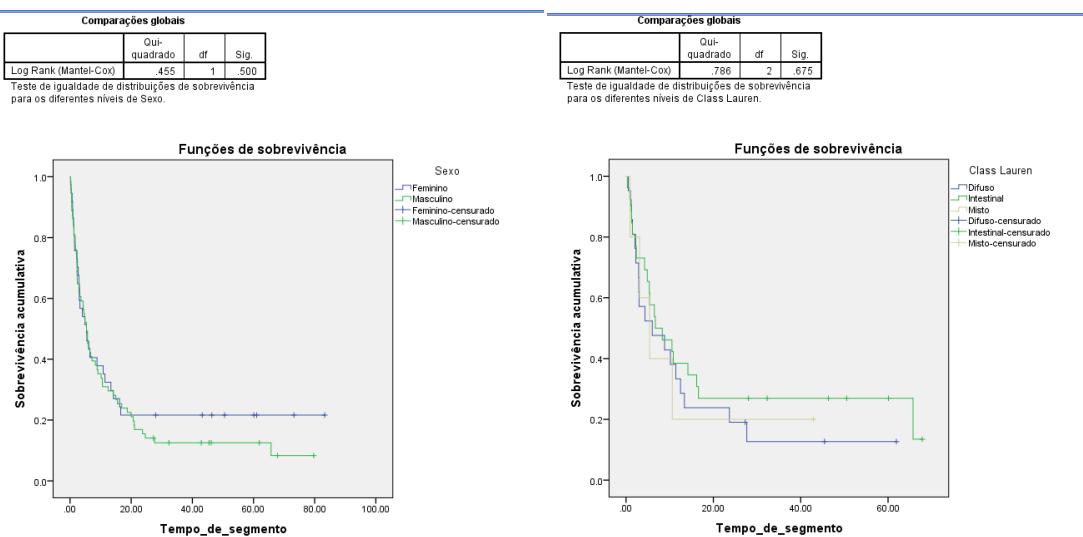


Gráfico 2: Curvas de sobrevida por sexo e Classificação de Láuren (LongRank Mantel-Cox) para os 203 prontuários avaliados.

Após análise estatística dos dados coletados em prontuários, foi realizada uma nova comparação estatística apenas para os 117 blocos de parafina encontrados, com a seguinte descrição:

A curva de sobrevida não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo ($p=0.400$), idade ($p=0.662$), Classificação de Láuren ($p=0.190$), grau do tumor ($p=0.270$), classificação de Bormann ($p=0.438$), terço de acometimento do tumor ($p=0.333$), presença ou ausência de células em anel de sinete ($p=0.520$), realização de quimioterapia ($p=0.276$), radioterapia ($p=0.937$), ou positividade para hiperexpressão da proteína do oncogene HER-2 ($p=0.711$).

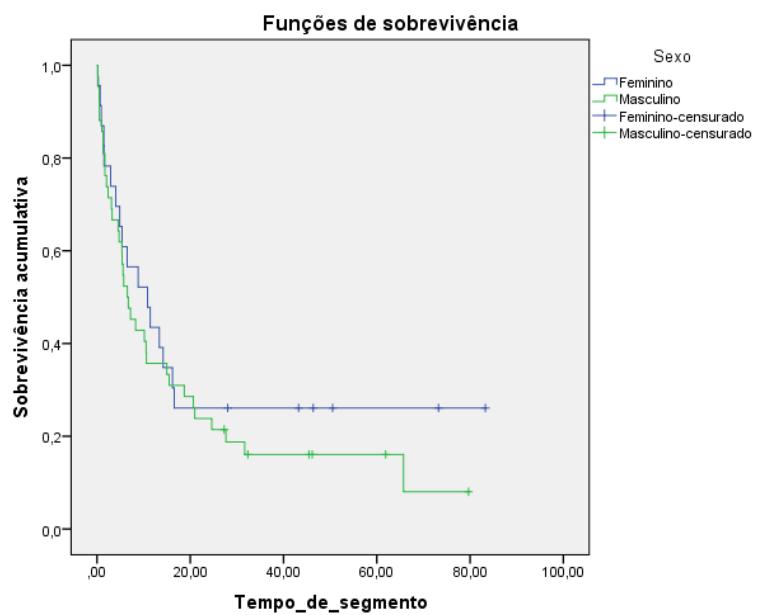


Gráfico 3: Curvas de sobrevida em meses em relação ao sexo (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.

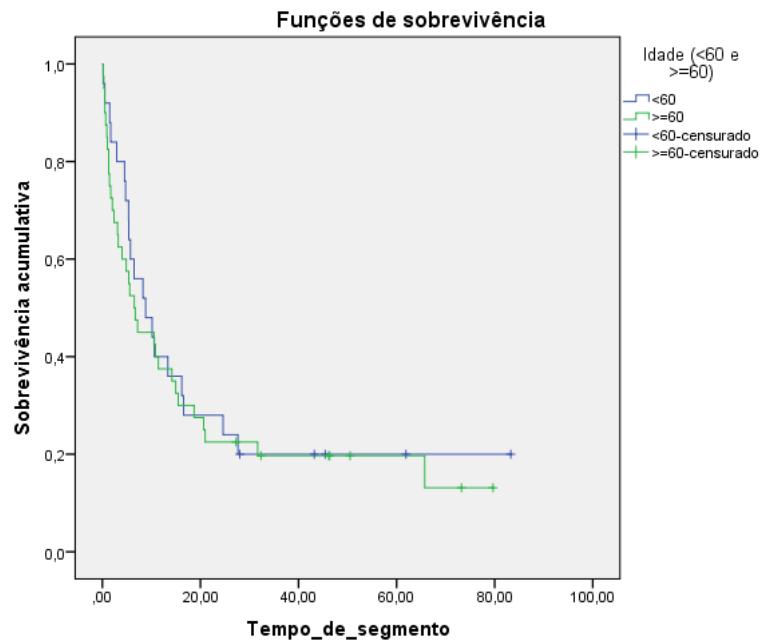


Gráfico 4: Curvas de sobrevida em meses em relação à idade (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.

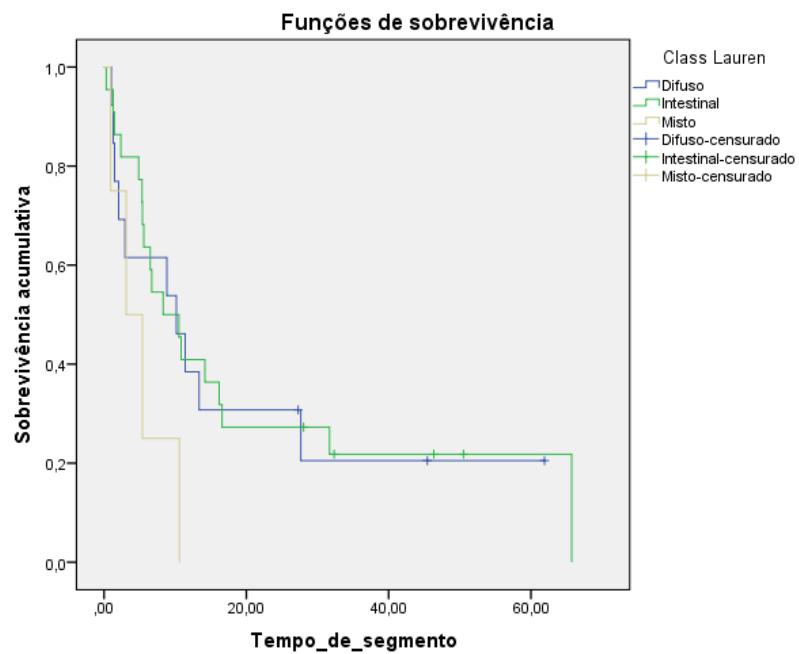


Gráfico 5: Curvas de sobrevida em meses em relação à Classificação de Láuren (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.

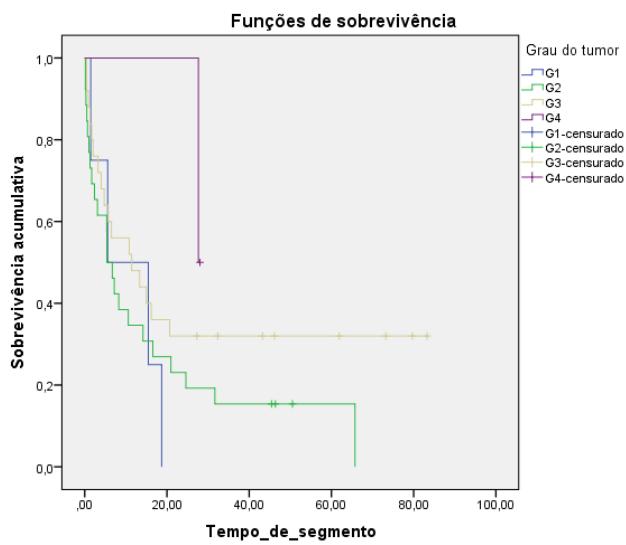


Gráfico 6: Curvas de sobrevida em meses em relação ao grau do tumor (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.

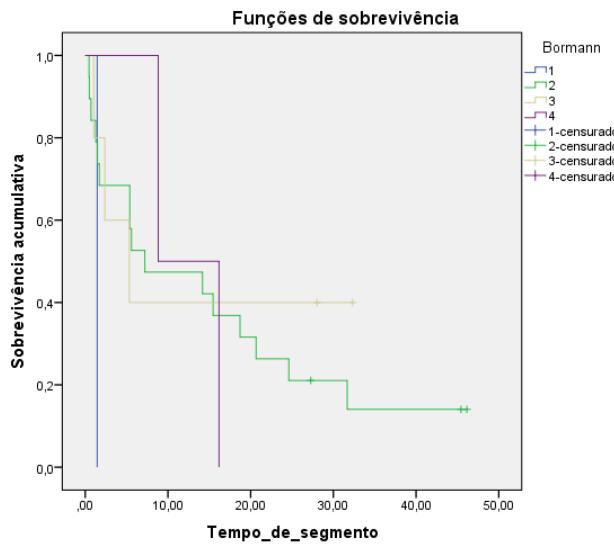


Gráfico 7: Curvas de sobrevida em meses em relação à Classificação de Bormann (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.

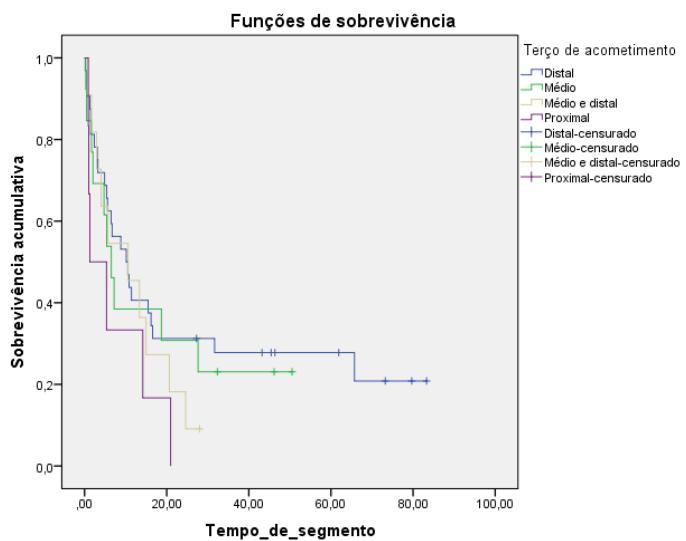


Gráfico 8: Curvas de sobrevida em meses em relação ao terço de acometimento do tumor (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.

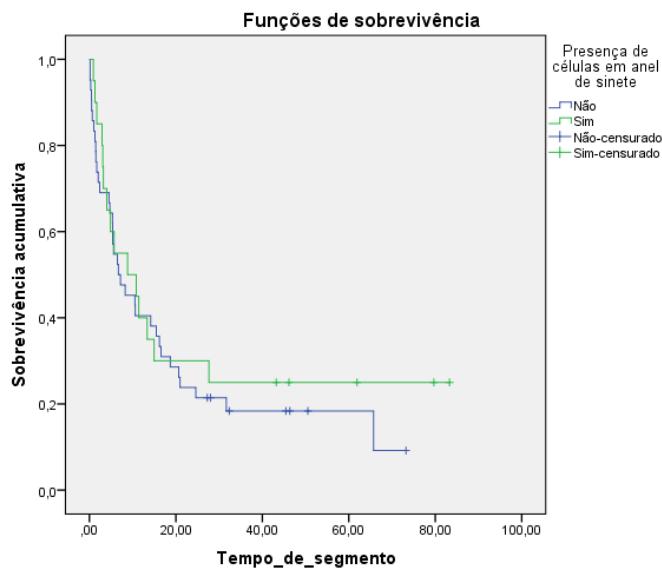


Gráfico 9: Curvas de sobrevida em meses em relação à presença de Células em Anel de Sinete (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.

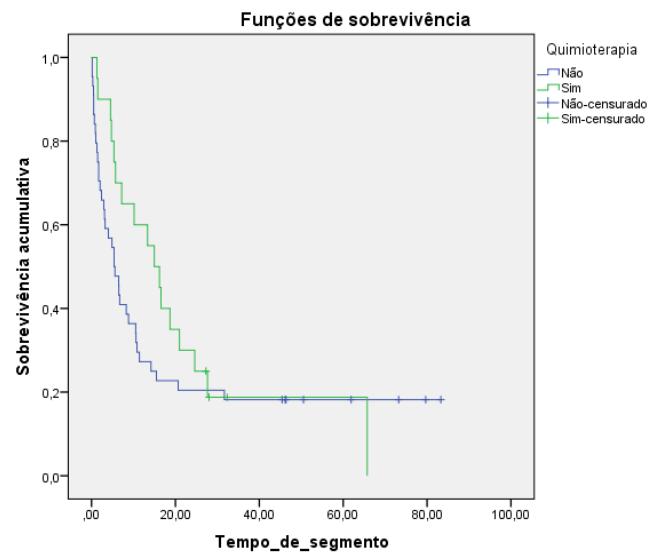


Gráfico 10: Curvas de sobrevida em meses em relação à realização de quimioterapia (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.

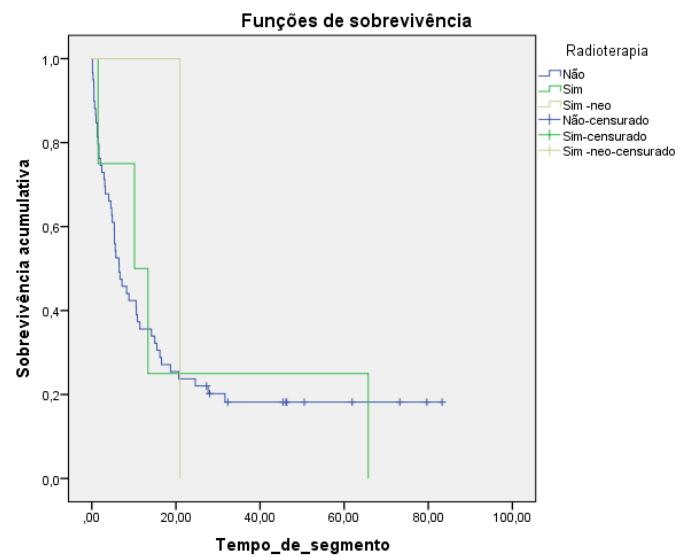


Gráfico 11: Curvas de sobrevida em meses em relação à realização de radioterapia (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.

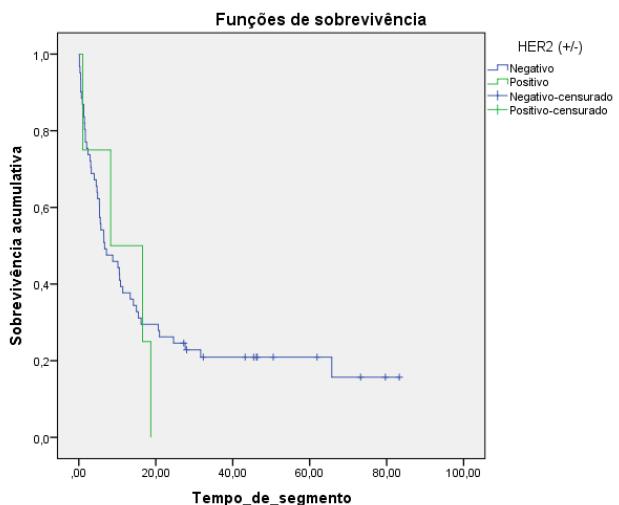


Gráfico 12: Curvas de sobrevida em meses em relação à positividade para a hiperexpressão do receptor Her2 (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.

A cirurgia mostrou ser um fator significativamente estatístico para a sobrevida com $p<0.0005$, com sobrevida global maior para pacientes operados. Entretanto, a avaliação clínica dos dados mostra que os pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico possuem melhor performance status e menor volume tumoral, com planejamento inicial de receber terapia curativa. O tipo de cirurgia realizada apresentou tendência à significância estatística, com $p=0.0055$, com menor tempo de sobrevida para pacientes submetidos à laparotomia exploradora, o que clinicamente remete à tumores grandes e irressecáveis ou a procedimentos paliativos como gastrostomia, e maior sobrevida global à pacientes submetidos à gastrectomia subtotal. O estadiamento também foi significativamente estatístico relacionado à sobrevida global com $p=0.05$, com menor sobrevida quanto maior o estadiamento ao diagnóstico.

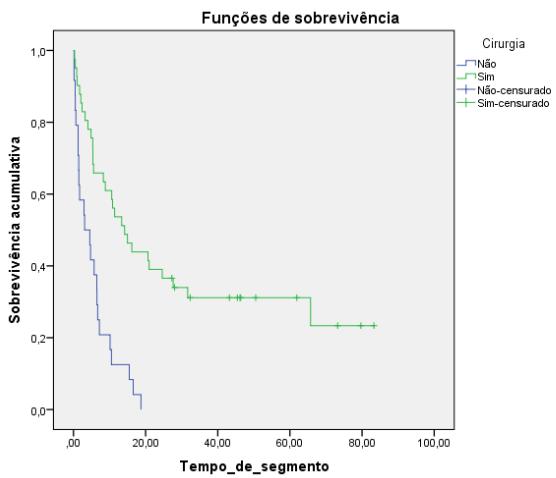


Gráfico 13: Curvas de sobrevida em meses em relação à realização de cirurgia (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.

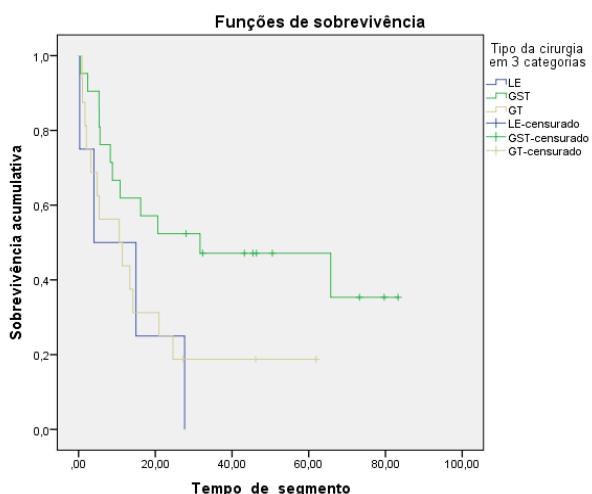


Gráfico 14: Curvas de sobrevida em meses em relação ao tipo de cirurgia realizada (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.

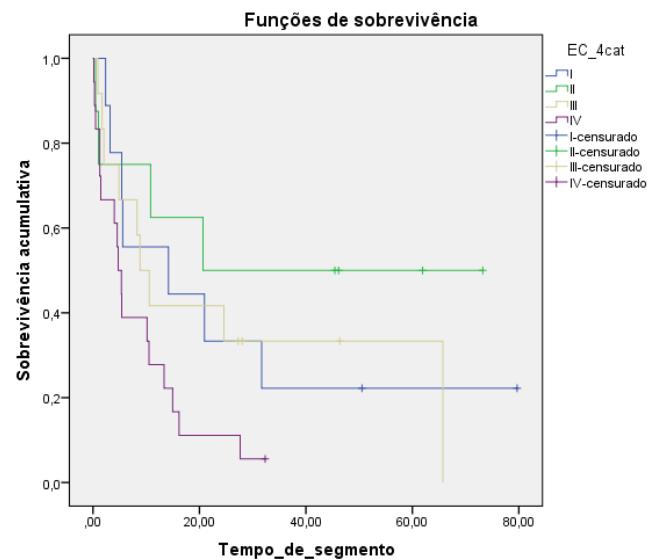


Gráfico 15: Curvas de sobrevida em meses em relação ao estadiamento (LongRank Mantel-Cox) para os 117 blocos de parafina avaliados.

11.0) DISCUSSÃO

Diferentes estudos tem sidos realizados para avaliar a expressão proteica do receptor HER2 nos pacientes com câncer gástrico avançado ou metastático, a fim de se determinar qual a porcentagem dos pacientes que apresentam sua hiperexpressão. Uma meta-análise publicada em 2012 com o total de 17.338 pacientes mostrou variação desse percentual de 4% a 53% em toda a literatura, com maior associação dessa positividade para o subtipo intestinal.(JØRGENSEN; HERSON, 2012). O conhecimento da população local permite aplicar o melhor tipo de tratamento possível, evitando-se gastos desnecessários com exames de triagem, assim como a busca de recursos dispendiosos e pouco custo-benefício.

O estudo TOGA, publicado em 2010 provou que a positividade para o receptor é preditiva de resposta à terapia-alvo com o anticorpo monoclonal Trastuzumabe, mas diferentes estudos tem sido controversos quanto à correlação com a sobrevida global, com alguns deles apresentando a hiperexpressão proteica como fator de pior prognóstico para sobrevida global e sobrevida livre de recidiva. Também foram inconsistentes diversas tentativas de relacionar o receptor com idade, gênero, classificação de Borrmann, tamanho do tumor, estadiamento TNM, invasão vascular ou linfática e presença de infecção por *Helicobacter pylori*. A única consistência literária na associação positiva tem sido relacionada ao tipo intestinal de Láuren.

No presente estudo a hiperexpressão da proteína para o receptor HER2 apresentou baixo percentual e não pôde ser relacionada aos sítio tumoral, estadiamento clínico, idade, sexo, Classificação de Láuren, classificação do grau tumoral ou Classificação de Borrmann. Não houve associação com sobrevida livre de doença ou sobrevida global.

Ao contrário de países desenvolvidos, 70,7% dos pacientes foram diagnosticados em estádios avançados, com 8% deles não apresentando Performance Status para qualquer tratamento que não fosse suporte paliativo. Em uma revisão sistemática de 2012 com 49 estudos clínicos envolvendo 11.337 pacientes, 44% foram classificados em estádios I e II e 56% em estádios III e IV. (CHUA; MERRETT, 2012)Em contrapartida, o rastreamento da doença apenas se mostrou custo-efetivo em países com grande incidência de neoplasia gástrica, como por exemplo no Japão, não tendo aplicabilidade em nosso país.Sasako et. al. 2010. O estadiamento clínico foi

correlacionado com significância estatística para as taxas de mortalidade, sendo maiores quanto mais avançado for o estadiamento.

O atual objetivo na Oncologia Clínica é tratar a doença não apenas conforme avaliação clínica dos pacientes e descrição histopatológica, mas buscar melhor detalhamento da genética e imunohistoquímica tumoral, a fim de se realizar, além da tentativa de morte tumoral através do ciclo celular, bloqueio de vias de sinalização e receptores tumorais. Além do bloqueio do receptor HER2 estabelecido em 2010, um estudo fase III internacional, randomizado, multicêntrico, placebo-controlado, publicado em 2014, o REGARD Trial(FUCHS et al., 2014), comparou o antagonista do receptor VEGF do anticorpo monoclonal humano IgG1, com placebo no tratamento em segunda linha para pacientes com câncer gástrico metastático e mostrou ganho de sobrevida global em 1,4 meses, através de uma droga chamada Ramucirumab. No mesmo ano, outro estudo fase III, o RAINBOW Trial, mostrou resultados de pacientes mestastáticos randomizados para receberem quimioterapia isolada com Paclitaxel ou associada à Ramucirumab, com benefício na sobrevida global com a associação do anticorpo ao Paclitaxel, com 9,6 meses versus 7,4 meses. (WILKE et al., 2014)

A associação de quimioterapia com terapia-alvo tem sido comprovada em vários sítios de ocorrência de tumor e isso não foi diferente para o estômago, com comprovação inclusive em segunda-linha. Apesar dos benefícios, os custos devem ser amplamente calculados para se determinar o real benefício tanto na triagem quanto no tratamento. Foi realizado neste estudo uma avaliação dos custos hipotéticos para a população referida, com um custo isolado por imunohistoquímica de aproximadamente R\$120,00, com custo total para 203 paciente de cerca de R\$23.400,00 para o benefício em apenas 3 casos. Para o tratamento, seriam gastos cerca de R\$60.000 por ano por cada paciente (Disponível em www.conitec.gov.br). Em 2012, Wu et al publicaram uma avaliação econômica no contexto chinês, mostrando que a um custo de USD\$56.004,30 por ano, o bloqueador de HER2, Trastuzumabe, não é custo-efetivo naquele país.(WU et al., 2012). Considerando-se o Sistema Único de Saúde no Brasil, com recursos limitados e renda única destinada a todas as patologias e estratificações de complexidades, o maior questionamento com esses números seriam: dada a grande quantidade de pacientes diagnosticados em estágios avançados, estaríamos negligenciando a saúde básica e talvez até mesmo os sintomas dos pacientes, deixando de diagnosticar o câncer gástrico em uma fase potencialmente curativa, e tentando

reduzir danos quando claramente há menos chance para estes pacientes? Os estudos constantemente tem mostrado benefício até mesmo em sobrevida global na associação de quimioterapia à drogas-alvo na doença mestastática e as considerações nesse estudo definitivamente não estão querendo apontar para um retrocesso, mas não há como se omitir as dificuldades reais no tratamento clínico.

Desta forma, se evidencia a importância de se ter bem conhecida, além das características do tumor, a população mais frequentemente encontrada nos determinados centros, assim como suas realidades financeiras e o que poderia ser possivelmente oferecido em cada panorama para efetivamente aumentar os benefícios sem onerar de forma desnecessária o sistema. As perspectivas futuras continuam sendo tentar um diagnóstico inicial para que seja possível oferecer a cirurgia e aumentar o índice de terapias curativas, associar quimioterapia e radioterapia quando indicado e, na doença metastática, tornar bem estabelecida as características do tumor, individualizando o tratamento conforme disponibilidade de recursos. Na oncologia, cada vez mais, o tratamento para um sítio tumoral não é o mesmo para todos os pacientes, desenhando-se um cenário de diferentes subpatologias com um sítio comum. Este estudo, apesar de não ter provado relação entre a expressão do HER2 com nenhuma característica clínica dos pacientes pesquisados, teve sua relevância ao provar que os gastos com o rastreio para a expressão do receptor e a tentativa de tratamento dos casos positivos, não seria custo-efetiva de acordo com a realidade local, esclarecendo que a melhor forma de tratamento no âmbito metastático permanece a atualmente empregada.

12.0)CONCLUSÃO

A hiperexpressão do HER2 não pôde ser correlacionada com sexo, idade, local de acometimento do tumor, classificação de Láuren, Bormann ou tipo histológico, assim como não apresentou significância estatística em relação a mortalidade. Os estadiamentos iniciais foram estatisticamente relacionados com melhor prognóstico. 71% dos pacientes foram diagnosticados em estadiamento avançado fazendo com que muitos deles possam não ter conseguido receber outro tratamento além de suporte paliativo, o que nos remete à importância de ter uma epidemiologia detalha dos pacientes do serviço fazendo com que se busque os melhores tratamentos para aquela população.

A importância do presente estudo foi traçar um perfil do tipo histológico e imunohistoquímico das neoplasias gástricas na população comumente atendida no serviço, incluindo um retrato do retard no diagnóstico nas áreas básicas de saúde para esta patologia, referindo possivelmente também uma demora para o encaminhamento ao setor terciário de saúde.

- Para a população estudada, comprova a desnecessidade do emprego de bloqueadores de HER2 de alto custo para a terapia-alvo em pacientes com neoplasia gástrica na população estudada, uma vez que não de espera benefício clínico com a sua utilização devido ao baixo percentual destes pacientes que demonstraram superexpressão desses receptores ou mesmo inexistência de pacientes com carcinoma gástrico com superexpressão de HER2 com mais de 3 cruzes de positividade na imunohistoquímica.

13.0 REFERÊNCIAS

- BANG, Y. J. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 376, n. 9742, p. 687–697, 2010.
- CHATURVEDI, R.; SINGH, A. B. HER2 as a therapeutic target in the gastric cancer: is it sufficient? **Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology**, v. 31, n. 3, p. 103–5, 2012.
- CHUA, T. C.; MERRETT, N. D. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes--a systematic review. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, v. 130, n. 12, p. 2845–56, 2012.
- CUNNINGHAM, D. et al. MAGIC Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. **The New England journal of medicine**, v. 355, n. 1, p. 11–20, 2006.
- DE VITA, VINCENT T JR; LAWRENCE THEODORE S; ROSENBERG, S. A. **Cancer: Principles & Practice of Oncology**. 10th. ed. [s.l.] Health Library, 2014.
- EGNER, J. R. **AJCC Cancer Staging Manual****JAMA: The Journal of the American Medical Association**, 2010.
- FERRÁNDEZ, A.; MOSTACERO, S.; LANAS, A. Endoscopic Staging and Treatment of Early Gastric Cancer. **Journal of Cancer Therapy**, v. 4, n. January, p. 92–98, 2013.
- FT, B. et al. **WHO classification of tumours of the digestive system****Journal of clinical ultrasound : JCU**, 2014. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24962183>>
- FUCHS, C. S. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international,

randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 383, n. 9911, p. 31–39, 2014.

GAO, F. F. et al. Bright-field HER2 dual in situ hybridization (DISH) assay vs fluorescence in situ hybridization (FISH): focused study of immunohistochemical 2+ cases. **Am J Clin Pathol**, v. 141, n. 1, p. 102–110, 2014.

GOMEZ-MARTÍN, C. et al. A critical review of HER2-positive gastric cancer evaluation and treatment: From trastuzumab, and beyond. **Cancer Letters**, v. 351, n. 1, p. 30–40, 28 ago. 2014.

GROOTENDORST, D. C. et al. Screening: why, when, and how. **Kidney international**, v. 76, n. 7, p. 694–699, 2009.

HU, B. et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. **Journal of gastrointestinal oncology**, v. 3, n. 3, p. 251–61, 2012.

JØRGENSEN, J. T.; HERSON, M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature. **Journal of Cancer**, v. 3, p. 137–144, 2012.

KASPER, S.; SCHULER, M. Targeted therapies in gastroesophageal cancer. **European Journal of Cancer**, v. 50, n. 7, p. 1247–1258, 2014.

LAUREN, P. **The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma** *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965.

LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. **The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook**. Fifth Edit ed. [s.l.] Paperback, 2011.

MULLANEY, P. J. et al. Appraisal of compliance with the UICC/AJCC staging system in the staging of gastric cancer. Union Internacional Contra la Cancrum/American Joint Committee on Cancer. **Br J Surg**, v. 89, n. 11, p. 1405–1408, 2002.

MURO, K. **Relationship between PD-L1 expression and clinical outcomes in patients (Pts) with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in KEYNOTE-012** *J Clin Oncol (ASCO GI Meeting Abstracts)*, 2015.

SCHOLL, S.; BEUZEBOC, P.; POUILLART, P. Targeting HER2 in other tumor types. **Annals of Oncology**, v. 12, n. S81-S87, p. 44–50, 2001.

SENSITIVE, D. O. F.; DETECT, M. T. O. progress of gastric cancer etiology : N-nitrosamides. v. 6, n. 4, p. 613–618, 2000.

SLAMON, D. J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. **Science (New York, N.Y.)**, v. 235, n. 4785, p. 177–182, 1987.

WILKE, H. et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. **The Lancet. Oncology**, v. 15, n. 11, p. 1224–1235, 2014.

WU, B. et al. Costs of Trastuzumab in Combination With Chemotherapy for HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: An Economic Evaluation in the Chinese Context. **Clinical Therapeutics**, v. 34, n. 2, p. 468–479, 2012.

ZABAleta, J. Multifactorial Etiology of Gastric Cancer. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 863, p. 411–435, 2012.