



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIRURGIA**



**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E EXPRESSÃO DE HER2 EM
PACIENTES COM CARCINOMA GÁSTRICO ATENDIDOS EM DOIS
CENTROS DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE MANAUS-AM**

TICIANE DA COSTA MARTINS

MANAUS

2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CIRURGIA**

TICIANE DA COSTA MARTINS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E EXPRESSÃO DE HER2 EM
PACIENTES COM CARCINOMA GÁSTRICO ATENDIDOS EM DOIS
CENTROS DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE MANAUS-AM**

Dissertação apresentada como Trabalho de Conclusão do Mestrado Profissional do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, na área de concentração Gestão em Serviços de Saúde de Natureza Cirúrgica, como requisito para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

**ORIENTADORA: Prof^ª Dr^ª LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA FUJIMOTO
COORIENTADOR: Prof. Dr. GERSON SUGUIYAMA NAKAJIMA**

**MANAUS
2017**

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

M386p	<p>Martins, Ticiane da Costa</p> <p>Perfil epidemiológico e expressão de HER2 em pacientes com carcinoma gástrico atendidos em dois centros de referência na cidade de Manaus-AM / Ticiane da Costa Martins. 2017 78 f.: 31 cm.</p> <p>Orientadora: Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto Coorientador: Gerson Suguiyama Nakajima Tese (Mestrado Profissional em Cirurgia) - Universidade Federal do Amazonas.</p> <p>1. câncer gástrico. 2. fatores prognósticos. 3. perfil epidemiológico. 4. Her2. 5. gastrectomia. I. Fujimoto, Luciana Botinelly Mendonça II. Universidade Federal do Amazonas III. Título</p>
-------	---

TICIANE DA COSTA MARTINS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E EXPRESSÃO DE HER2 EM PACIENTES COM
CARCINOMA GÁSTRICO ATENDIDOS EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA NA
CIDADE DE MANAUS-AM**

Dissertação apresentada como Trabalho de Conclusão do Mestrado Profissional do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, na área de concentração Gestão em Serviços de Saúde de Natureza Cirúrgica, como requisito para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Aula de Conclusão de Mestrado Profissional realizada na Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Amazonas, Manaus – AM, em 18 de setembro de 2017.

() Aprovada () Reprovada

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto, Presidente
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas

Prof^a. Dr^a. Eliane Pedra Dias, Membro Externo
Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Ivan Tramuja da Costa e Silva, Membro Interno
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas

À minha mãe Yone e meu marido
Moisés, por todo amor, dedicação e apoio
absolutos.

Agradecimentos

A Deus, a quem devemos tudo.

À minha mãe Yone, pela dedicação de uma vida inteira.

Ao meu marido Moisés, pelo apoio e paciência diária.

À Prof^a Dr^a Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto, minha orientadora, pela paciência, orientação, dedicação e amizade.

Ao Prof. Dr. Gerson Suguiyama Nakajima, pelo apoio e experiência na confecção deste projeto.

Ao Prof. Dr. Ivan Tramuja, por todo empenho e dedicação em tornar realidade esse programa de Pós-Graduação em Cirurgia.

Ao corpo docente do programa de Pós-Graduação em Cirurgia pelas aulas atualizadas, e empenho em tornar os temas dinâmicos e atrativos.

Ao corpo clínico do Serviço de Cirurgia Oncológica e Cirurgia Geral do Hospital Universitário Getúlio Vargas e Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas, por todo suporte na execução deste projeto, pois sem eles seria praticamente impossível.

À toda equipe do Laboratório de Patologia do DPML, que sempre me recebeu tão bem, sendo todos de valor inestimável na realização das etapas desse projeto.

À senhora Arlene, funcionária do Laboratório de Patologia da FCECON, por sempre estar disponível a ajudar e colaborar.

À residente de Patologia Monique Freire e ao médico patologista Maiko Maia, por toda disponibilidade em ajudar.

Aos alunos Flávio e Victor, pela ajuda no recrutamento de pacientes e peças cirúrgicas.

Aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Amazonas, por compartilharmos juntos os desafios deste programa.

Aos pacientes, por quem visamos melhorar a cada dia.

“Enquanto eu tiver perguntas e não houver respostas, continuarei a escrever.”

Clarice Lispector

RESUMO

Introdução: O câncer gástrico é considerado a segunda causa de morbimortalidade por câncer no mundo e a quarta causa mais comum de tumores malignos diagnosticados anualmente. Na região Norte do Brasil, possui incidência superior quando comparada às outras regiões do país. Vários estudos sobre a proteína HER2 visam melhorar a sobrevida dos pacientes com câncer gástrico, principalmente nas formas avançadas, pois esta proteína atua como oncogene e sua superexpressão está relacionada à transformação maligna. Desde o advento da terapia adjuvante para pacientes HER2 positivos para câncer de mama, o interesse pelo uso de trastuzumab, em pacientes de câncer gástrico tem aumentado. No entanto, a falta de informações sobre o perfil dos pacientes para este marcador em estados da região Norte, incluindo o estado do Amazonas, dificulta ainda mais sua utilização. Afirma-se assim a importância da realização de estudos sobre a expressão do HER2, devido aos índices de incidência regionais superarem os índices nacionais de câncer gástrico anualmente. **Objetivo:** Caracterizar o perfil epidemiológico de pacientes atendidos em dois centros de referência na cidade de Manaus-AM, com diagnóstico de carcinoma gástrico, verificando a expressão de HER2. **Métodos:** Avaliou-se de forma prospectiva o perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de carcinoma gástrico, submetidos a gastrectomias radical ou paliativa, e daqueles não elegíveis à ressecção cirúrgica. Para tanto, foram realizadas as etapas de preenchimento de formulário, revisão dos achados histológicos da biópsia com diagnóstico de carcinoma gástrico em materiais já coletados, e a pesquisa da expressão de HER2. Esta foi realizada por método imunistoquímico (IHQ), com utilização do kit anti-HER-2/neu (4B5), com interpretação de acordo com os critérios de Hofmann. Para os pacientes que foram submetidos à ressecção cirúrgica durante o desenvolvimento da pesquisa, a peça operatória foi processada para avaliações macro e microscópicas, e seleção tecidual para pesquisa de HER2. **Resultados:** Entre os meses de abril de 2016 a junho de 2017, 59 pacientes foram inseridos no projeto. Destes, 71,19% eram do sexo masculino, 61,02% apresentavam idade inferior a 65 anos, com variação de 26 a 85 anos. Ao exame endoscópico, 74,58% das lesões eram antrais, e 45,76% dos pacientes apresentavam lesão Borrmann III e 37,29%, Borrmann IV. Quanto ao tratamento, 47,46% dos pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica e 66,10% apresentavam estadiamento IV. A expressão do HER2 foi pesquisada em 26 amostras de gastrectomia, com positividade em 11,54% dos casos. **Conclusão:** No grupo de pacientes avaliados, o carcinoma gástrico foi mais frequente em pacientes do sexo masculino, com idade inferior a 65 anos, os quais apresentaram neoplasia do tipo intestinal de Lauren, na topografia antro-pilórica, Borrmann III e IV, com presença de metástase linfonodal, e com estadiamento avançado. A positividade para HER2 foi de 11,54% nas amostras de gastrectomias. As informações obtidas neste trabalho são relevantes para o desenvolvimento de pesquisas futuras, com o propósito de melhorar o tratamento e sobrevida dos pacientes com câncer gástrico na região norte do Brasil, e, principalmente, no estado do Amazonas.

Palavras-Chave: câncer gástrico; fatores prognósticos; perfil epidemiológico; HER2; gastrectomia.

ABSTRACT

Introduction: The gastric cancer has been considered the second leading cause of cancer mortality in the world and the fourth most common cause of malignant tumors diagnosed each year. In northern Brazil, gastric cancer has higher incidence compared than other regions of the country. Many studies of the HER2 protein are intended to improve the overall survival of gastric cancer patients, especially in advanced stages, as this protein acts as an oncogene and its overexpression is related to malignant transformation. Since the advent of adjuvant therapy for HER2 positive for breast cancer, the interest in the use of trastuzumab in gastric cancer patients has increased. However, the lack of profile patients information for that biomarker in northern Brazil, including the Amazonas state, makes it difficult even more. The importance of performing studies on the expression of HER2 is confirmed as regional incidence rates exceed the national gastric cancer rates annually. **Objective:** The aim of this study is to characterize the epidemiological profile of patients in Manaus-AM reference centers, with endoscopic diagnosis of gastric cancer, and verifying HER2 expression. **Methods:** It was a prospective study to evaluate the epidemiological profile gastric carcinoma's patients, submitted to radical or palliative gastrectomy, and those not eligible for surgical resection. After filling out the form, reviewing histological findings of the biopsy with diagnosis of gastric carcinoma in previously collected materials, and the investigation of HER2 expression were performed. This was performed by immunohistochemical method (IHC), using the anti-HER2/neu kit (4B5), with interpretation according to Hofmann's criteria. Patients who underwent surgical resection during the development of the study, the surgical specimen was processed for macro and microscopic evaluations, and tissue selection for HER2. **Results:** In the period of April 2016 to June 2017, 59 patients were included in the project. Among them, 71.19% were males, 61.02% were under 65 years old, ranging from 26 to 85 years. On endoscopic examination, 74.58% of lesions were at antrum, and 45.76% of patients presented Borrmann III lesion and 37.29%, Borrmann IV lesion, 47.46% of the patients were submitted to surgical resection and 66.10% were staging IV. The overexpression of HER2 were investigated by IHC in 26 samples of gastric resection, with a rate of 11.54%. **Conclusions:** In this group of patients, gastric carcinoma was more frequent in male patients, Lauren's intestinal type, in the antrum topography, older than 65 years, with presence of lymph node metastasis, and with advanced stage. The overexpression of HER2 was 11.54% in the gastrectomy samples. The results obtained in this study is relevant for the development of future researches, with the purpose of improving the treatment and patient survival with gastric cancer in the northern region of Brazil, and especially in the state of Amazonas.

Keywords: gastric cancer; prognostic factors; epidemiological profile; HER2; Biomarkers

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma, no Brasil	21
Figura 2	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma na região Norte.....	22
Figura 3	Estimativas para o ano de 2016 do número de casos novos de câncer, por capital, dos estados da região Norte	22
Figura 4	Fluxograma da pesquisa de HER2	33
Figura 5	Expressão da proteína HER2 no câncer gástrico.....	35
Figura 6	Esquema da inibição da sinalização do EGFR	38
Figura 7	Fluxograma de atividades previstas para o projeto	41
Figura 8	Relação dos achados endoscópicos e tomográficos dos 59 pacientes com adenocarcinoma gástrico	50
Figura 9	Relação dos achados endoscópicos e tratamento cirúrgico dos 59 pacientes com adenocarcinoma gástrico	50
Figura 10	Tipo de tratamento cirúrgico dos pacientes com adenocarcinoma gástrico.....	51
Figura 11	Estadiamento TNM dos pacientes com adenocarcinoma gástrico	53

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Classificação TNM para carcinomas gástricos	27
Quadro 2	Estratificação de grupos prognósticos	27
Quadro 3	Classificação da expressão de HER2	34
Tabela 1	Distribuição dos 59 pacientes com carcinoma gástrico, de acordo com sexo, idade, sintomatologia, evolução, hábitos sociais e alimentares e história familiar para carcinoma gástrico.....	48
Tabela 2	Distribuição dos pacientes com carcinoma gástrico de acordo com achados endoscópicos (classificação de Borrmann e localização da lesão na mucosa gástrica), achados tomográficos e tratamento realizado.....	49
Tabela 3	Achados histopatológicos dos pacientes submetidos à gastrectomia	52
Tabela 4	Análise de associação entre os tipos de Borrmann III e IV <i>versus</i> variáveis histopatológicas	54
Tabela 5	Correlação dos achados clínico-patológicos em 37 pacientes submetidos à pesquisa de HER2 por IHQ	55
Tabela 6	Relação dos três pacientes com pesquisa de HER2 positivos (3+) por IHQ	56
Tabela 7	Correlação dos achados clínico-patológicos dos 26 pacientes submetidos à gastrectomia, com posterior pesquisa de HER2 por IHQ	57
Tabela 8	Correlação dos trabalhos brasileiros publicados na literatura sobre a expressão de HER2 em câncer gástrico..	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM	Amazonas
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAP	Colégio Americano de Patologia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
D1	Linfadenectomia da estação L1
D2	Linfadenectomia da estação L2
D3	Linfadenectomia da estação L3
EGRF	Receptor de fator de crescimento epidérmico
EUA	Estados Unidos da América
FCECON	Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas
FISH	Hibridização <i>in situ</i> por fluorescência
GDP	Gastroduodenopancreatectomia
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pouco diferenciado
G4	Indiferenciado
HER1 (ErbB1)	Receptor do tipo-1 do fator de crescimento epidérmico humano
HER2 (ErbB2, c-erbB2)	Receptor do tipo-2 do fator de crescimento epidérmico humano
HER3 (ErbB3)	Receptor do tipo-3 do fator de crescimento epidérmico humano
HER4 (ErbB4)	Receptor do tipo-4 do fator de crescimento epidérmico humano
HUGV	Hospital Universitário Getúlio Vargas
IHQ	Imunoistoquímica
IMC	Índice de massa corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JEG	Junção esofagogástrica
kDa	Quilodaltos
N	Tamanho da amostra
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Nível de significância

PET-TC	Tomografia por emissão de positrões
RNM	Ressonância nuclear magnética
SISH	Hibridização <i>in situ</i> por prata
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF- α	Fator de crescimento transformador alfa
ToGA	Trastuzumab para câncer gástrico
TNM	T-tamanho do tumor, N-número de linfonodos, M-metástase à distância
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VEB	Vírus de Epstein Barr

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	19
	3.1 <i>Objetivo Geral</i>	19
	3.2 <i>Objetivos Específicos</i>	19
.		
4	REVISÃO DE LITERATURA	20
	4.1 <i>O câncer gástrico</i>	20
	4.1.1 <i>Epidemiologia</i>	20
	4.1.2 <i>Etiologia</i>	23
	4.1.3 <i>Classificação</i>	25
	4.1.3.1 <i>Anatômica</i>	25
	4.1.3.2 <i>Histológica</i>	25
	4.1.4 <i>Propedêutica</i>	27
	4.2 <i>Fator de Crescimento Epidérmico e HER2</i>	30
	4.3 <i>O câncer gástrico e HER2</i>	33
5	MÉTODOS	38
	5.1 <i>Modelo de Estudo</i>	38
	5.2 <i>Universo de Estudo</i>	38
	5.2.1 <i>Cálculo da amostra</i>	39
	5.2.2 <i>Caracterização dos sujeitos da pesquisa</i>	41
	5.3 <i>Atividades previstas para o projeto</i>	41
	5.4 <i>Detalhamento das atividades previstas para o projeto</i>	42
	5.4.1 <i>Recrutamento do paciente</i>	42
	5.4.2 <i>Formulário</i>	42
	5.4.3 <i>Pacientes e Material Biológico</i>	43
	5.4.4 <i>Processamento Histopatológico</i>	43
	5.4.5 <i>Pesquisa de HER2</i>	44
	5.5 <i>Análise de dados</i>	44
	5.6 <i>Cronograma de execução do projeto</i>	45
	5.7 <i>Equipe científica</i>	45
6	RESULTADOS	47
7	DISCUSSÃO	58
8	CONCLUSÃO	66

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
APÊNDICE	73
ANEXO	75

1 INTRODUÇÃO

A incidência de câncer gástrico vem diminuindo gradualmente nos últimos anos, no entanto, com o envelhecimento da população, a sua ocorrência ainda é elevada (FERRO et al., 2014; INCA, 2016; SIERRA et al., 2016). Este declínio é decorrente da melhoria na refrigeração de alimentos, redução da infecção pelo *Helicobacter pylori*, redução do tabagismo e diagnóstico endoscópico precoce (FERRO et al., 2014; INCA, 2016). A taxa de câncer gástrico varia de acordo com a região em cada país, sendo que as áreas de maior risco incluem a Europa, leste da Ásia (Japão e China), e parte da América do Sul e Central. As áreas de menor risco incluem a América do Norte, norte e oeste da África, sudeste da Ásia, Austrália e Nova Zelândia (FERRO et al., 2014; FATIH et al., 2016; SIERRA et al., 2016; VAN CUTSEM et al., 2016).

Os índices de mortalidade de câncer gástrico na América do Sul e Central são maiores quando comparados aos da costa do Pacífico (de 12,4 para 22,3 por 100.000 habitantes). Essa variação de incidência e mortalidade refletem diferenças na distribuição multifatorial associada a esta doença em todo o mundo. Ademais, as taxas de câncer gástrico, dentro de qualquer população, tendem a ser maiores naqueles que são relativamente mais pobres e com mais baixo nível sócio-econômico (SIERRA et al., 2016).

No mundo, o câncer gástrico é considerado a segunda causa de morbimortalidade por câncer e a quarta causa mais comum de tumores malignos diagnosticados anualmente (CORREA, 2013; DE MARTEL; FORMAN; PLUMMER, 2013; FERRO et al., 2014; GOMEZ-MARTÍN et al., 2014). No Brasil, é o quarto tumor mais comum em homens e o quinto tumor mais comum em mulheres (INCA, 2016). Na região norte, o câncer gástrico é o segundo mais frequente em homens (11,62/100.000 habitantes) e o quarto mais frequente em mulheres (5,82/100.000 habitantes) (INCA, 2016).

A elevada taxa de mortalidade do câncer gástrico costuma estar associada à ausência de sintomas significativos nos estágios iniciais e à ausência de programas de rastreamento nos países ocidentais. Conseqüentemente, a maioria dos casos são diagnosticados em estágio avançado, determinando um pior prognóstico (TARAZONA

et al., 2016), com uma média de sobrevida em 5 anos menor que 20% (CORREA, 2013).

O câncer gástrico é uma doença complexa, heterogênea e multifatorial. Os pacientes têm mau prognóstico e poucas opções terapêuticas eficazes, particularmente em estágios avançados (TARAZONA et al., 2016). A ressecção cirúrgica continua sendo o tratamento de escolha e com melhores resultados para pacientes com doença localizada (BLAKELY; MINER, 2013). Os avanços na quimioterapia e radioterapia multimodal, contudo, têm influenciado na melhora dos índices de sobrevida (TARAZONA et al., 2016). Embora as taxas de resposta com quimioterapia estejam na faixa de 35 - 45%, a sobrevida média global raramente ultrapassa os 12 meses e o segundo ano de sobrevida está entre 15% e 20% (GOMEZ-MARTÍN et al., 2014; TARAZONA et al., 2016). Não obstante, os grandes avanços na combinação de drogas quimioterápicas para o tratamento do câncer gástrico, o prognóstico desta doença mantém-se desanimador e novos tratamentos com menor toxicidade são necessários (BANG et al., 2010). Terapia adicional destinada a alvos específicos no câncer mostrou um benefício de sobrevida em certos tumores. Um desses alvos celulares é a proteína HER2 (GOMEZ-MARTÍN et al., 2014; GE et al., 2015; PENG et al., 2015; RAJAGOPAL et al. 2015).

A proteína HER2 (receptor do tipo-2 do fator de crescimento epidérmico humano) é um receptor tirosino-quinase transmembrana de 185kDa, localizado no cromossomo 17q21 (GE et al., 2015; PENG et al., 2015; RAJAGOPAL et al., 2015). Faz parte da família de receptores de fatores de crescimento epidérmico (EGFR - *epidermal growth factor receptor*), composta por quatro membros estruturalmente semelhantes, *HER1* ou EGRF ou Erb-1, *HER2* ou *HER2-neu*, *HER3* ou Erb-3, e *HER4* ou Erb-4 (MARANO; ROVIELLO, 2015). Seu estudo foi primeiramente relacionado ao câncer de mama, e aproximadamente 25% dos casos deste câncer superexpressam a proteína, sendo usado como fator prognóstico, predizendo resposta ruim aos quimioterápicos e pior prognóstico (GRAVALOS; JIMENO, 2008; NAGARAJA; ESLICK, 2015; YU et al., 2015).

A amplificação do oncogene HER2 ainda possui mecanismo desconhecido, e sua subsequente superexpressão sobre as células gástricas aumenta e prolonga sinais que levam a uma aquisição de propriedades vantajosas para um fenótipo de transformação maligna, facilitando o excessivo e/ou descontrolado crescimento celular, carcinogênese e metástase. Esta superexpressão é considerada o evento

precoce no mecanismo de carcinogênese, aumentando proporcionalmente a evolução da doença (MARANO; ROVIELLO, 2015).

A primeira descrição do HER2 no câncer gástrico por imunistoquímica (IHQ) foi feita em 1986 (GRAVALOS; JIMENO, 2008; GE et al., 2015), e, em estudos atuais, a positividade para HER2 em pacientes com esta neoplasia varia de 7 a 34% (PENG et al., 2015). Apesar desses dados, a incidência ainda é controversa (MARANO; ROVIELLO, 2015), estando justificada pela característica heterogênea e imunorreatividade incompleta do HER2 no câncer gástrico (AIZAWA et al., 2014). Tumores gástricos HER2 positivos são geralmente do tipo intestinal de Lauren, com invasão da serosa e linfovascular, tipos I e II de Borrmann e mais comuns em homens (GRAVALOS; JIMENO, 2008; NAGARAJA; ESLICK, 2015; MATSUOKA; YASHIRO, 2015). O *status* HER2 positivo tem sido associado como o segundo fator de pior prognóstico, após o *status* nodal (MATSUOKA; YASHIRO, 2015). Alguns estudos correlacionam a presença de metástase hepática à superexpressão de HER2, sendo considerado como um fator independente, ocasionando um pior prognóstico (MATSUSAKA et al., 2015; JIANG et al., 2017). Desde o advento da terapia adjuvante para pacientes HER2 positivos para câncer de mama com resultados satisfatórios, o interesse pelo uso de trastuzumab, anticorpo humanizado cujo alvo é o HER2, em pacientes de câncer gástrico tem aumentado (NAGARAJA; ESLICK, 2015).

O estudo-clínico ToGA (Trastuzumab para câncer gástrico) foi realizado com pacientes que apresentavam superexpressão de HER2 e randomizados para o tratamento com ou sem a droga. Os resultados mostraram aumento da sobrevida de 11,1 para 13,8 meses para os pacientes que tiveram a quimioterapia suplementada com trastuzumab, correspondendo a redução em 26% na taxa de mortalidade (BANG et al., 2010). Com o resultado benéfico na sobrevida, muitos estudos estão dedicando-se na implementação da pesquisa de HER2 em pacientes com câncer gástrico avançado (RAJAGOPAL et al., 2015). A combinação entre o trastuzumab e a quimioterapia convencional (cisplatina + capecitabina ou 5-fluorouracil) já é utilizada como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer gástrico avançado HER2 positivos; no entanto, estudos ainda são necessários para avaliar o uso da droga a longo prazo (GOMEZ-MARTÍN et al., 2014; MATSUOKA; YASHIRO, 2015).

A partir desses resultados, recomenda-se a avaliação da proteína HER2 em paciente com câncer gástrico avançado e metastático que possa ser elegível para o tratamento com trastuzumab (ZILBERSTEIN et al., 2013; PENG et al., 2015). Essa

avaliação deve ser feita primeiramente com testes IHQs, seguidos de testes de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) ou por hibridização *in situ* por prata (SISH) para casos inconclusivos (PENG et al., 2015; MATSUOKA; YASHIRO, 2015).

No Brasil, o primeiro estudo analisando a expressão de HER2 foi feito em 2005, com prevalência de 12% de HER2 positivos em 462 casos prospectivos (BEGNAMI et al., 2005). Estudo brasileiro publicado em 2015, utilizando critérios IHQs de HER2 para mucosa gástrica (critérios de Hofmann), relatou que em 48 amostras de câncer gástrico, a prevalência global foi de 14,6% (DE CARLI et al., 2015). Outra publicação brasileira mais recente sobre o tema encontrou incidência de 16% de superexpressão de HER2 em 32 pacientes, predizendo pior prognóstico na doença metastática (AGUIAR JUNIOR; ARTIGIANI NETO; FORONES, 2016). Embora as diretrizes do Consenso Brasileiro sobre Câncer Gástrico (ZILBERSTEIN et al., 2013) indiquem que a pesquisa do HER2 a partir do exame anátomo-patológico deva ser realizada em pacientes elegíveis para quimioterapia, esta ainda não é realizada no Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) e Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas (FCECON). Não obstante o trastuzumab já ser aprovado para uso em pacientes HER2 positivos na Europa e nos EUA como esquema de primeira linha, o Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil ainda não aprova o uso da droga para pacientes com câncer gástrico. Uma das situações necessárias a que estas modificações à quimioterapia sejam implementadas, melhorando a sobrevivência de pacientes da rede SUS, é a caracterização da frequência de pacientes HER2 positivos para câncer gástrico em cada contexto regional, informação atualmente desconhecida.

Dessa forma, este estudo visa caracterizar o perfil epidemiológico e a expressão de HER2 em pacientes com carcinoma gástrico atendidos em dois centros de referência na cidade de Manaus-AM.

2 JUSTIFICATIVA

Na região norte, não há publicações para o referido tema, afirmando-se assim, a importância da realização de estudos de avaliação da expressão do HER2 em carcinomas gástricos, devido aos índices desta região superarem os índices nacionais de câncer gástrico anualmente.

A partir do conjunto de dados obtidos, espera-se caracterizar o perfil epidemiológico e da expressão de HER2 em amostras teciduais de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, submetidos ou não a gastrectomias oncológicas, em dois centros de referência na cidade de Manaus-AM.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Caracterizar o perfil epidemiológico e a expressão de HER2, em pacientes com carcinoma gástrico atendidos em dois centros de referência na cidade de Manaus-AM.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de carcinoma gástrico, submetidos ou não a gastrectomias radical ou paliativa, em dois centros de referência em Manaus-AM;
- Analisar a presença de hábitos regionais alimentares e sociais para o desenvolvimento da neoplasia;
- Caracterizar os principais achados patológicos e fatores prognósticos, nos gastrectomizados;
- Caracterizar o perfil de expressão de HER2, em carcinomas gástricos, comparando-o aos achados do perfil epidemiológico, histológicos e fatores prognósticos (tipo histológico, grau de diferenciação, estadiamento).

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 O câncer gástrico

4.1.1 Epidemiologia

O câncer gástrico é uma das doenças malignas mais frequentes em todo o mundo, correspondendo a 8% (989,600 milhões) do total de novos cânceres, e 10% (738.000) do total de mortes por câncer. No entanto, a incidência e a mortalidade do câncer gástrico em todo o mundo variam significativamente de acordo com a localização geográfica. A incidência na Ásia e no leste europeu é de 20 casos por 100.000 indivíduos, contrastando com incidência inferior a 10 casos por 100.000 indivíduos na América do Norte, Nova Zelândia e Oceania. A taxa de sobrevivência de câncer de estômago é significativa no Japão, América do Norte e Europa Ocidental, sendo de 52%, 21% e 27%, respectivamente (ZABALETA, 2012; FERRO et al., 2014; WANG; FANG, 2016; SIERRA et al., 2016).

A variação mundial da incidência e mortalidade do câncer gástrico reflete as diferenças na distribuição dos fatores etiológicos associados a este tumor. Além disso, a incidência de câncer gástrico, dentro de qualquer grupo populacional, tende a ser mais elevada naqueles mais pobres e mais desfavorecidos do ponto de vista socioeconômico (SIERRA et al., 2016).

A incidência e a mortalidade do câncer gástrico estão fortemente associadas à idade. Aproximadamente 60% dos cânceres gástricos se desenvolvem ao longo dos 65 anos e um terço dos pacientes tem mais de 75 anos. Contudo, há muitos desafios envolvidos no tratamento de uma população idosa com câncer gástrico (WANG; FANG, 2016). Na maioria dos países da América do Sul e América Central, 80-97% de todos os casos de câncer gástrico foram diagnosticados em homens e mulheres maiores de 50 anos de idade, e apenas 3 - 18% foram diagnosticados em pacientes mais jovens (<50 anos) nos últimos 5 anos. Na Bolívia e México, 21% e 19% dos casos, respectivamente, foram diagnosticados em homens mais jovens. Na Guiana Francesa, El Salvador, México e Costa Rica 20 - 25% dos casos foram diagnosticados em mulheres mais jovens. A média de idade ao diagnóstico nos países da América do

Sul e América Central variou de 61 a 68 anos em homens e de 59 a 73 anos em mulheres. Argentina, Brasil, Chile e Costa Rica têm observado diminuição das taxas de câncer gástrico, tanto em homens, quanto em mulheres. Nos homens, a incidência diminuiu significativamente, em média, de 3,9 a 4,4% por ano, na Costa Rica, no Chile e no Brasil, para o período de 1997 a 2008; as taxas de mortalidade diminuíram em média 4,4% ao ano na Costa Rica e de 3,3% no Chile, para o mesmo período (SIERRA et al., 2016).

Na estimativa para o ano de 2016 do Instituto Nacional do Câncer (INCA), esperava-se para o Brasil 12.920 casos novos de câncer de estômago em homens e 7.600 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 13,04 casos novos a cada 100.000 habitantes homens e 7,37 para cada 100.000 habitantes mulheres (Figura 1) (INCA, 2016).

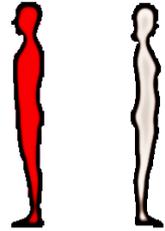
Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	61.200	28,6%	Homens	Mulheres	Mama feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%			Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%			Colo do útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%			Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%			Corpo do útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%			Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%			Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%			Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma, no Brasil.
FONTE: INCA (2016).

No Brasil, o câncer gástrico é o quarto tumor maligno mais frequente entre os homens e o quinto entre as mulheres, segundo as estimativas do INCA para 2016. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de estômago em homens é o segundo mais frequente nas regiões norte (11,62/100.000 habitantes) e nordeste (10,67/100.000 habitantes) (Figura 2). Nas regiões sul (17,13/100.000 habitantes) e centro-oeste (11,50/ 100.000 habitantes), é o quarto mais frequente. Já na região sudeste (13,79/100.000 habitantes), ocupa a quinta posição. Para as mulheres, é o quarto mais frequente na região norte (5,82/100.000 habitantes). Nas regiões sul (8,71/100.000 habitantes) e nordeste (6,73/100.000 habitantes), ocupa a quinta posição. Nas demais regiões, sudeste (7,82/100.000 habitantes) e centro-oeste

(6,35/100.000 habitantes), ocupa a sexta posição. Para o estado do Amazonas, estimava-se, para o ano de 2016, 400 novos casos de câncer gástrico, sendo 300 deles diagnosticados na cidade de Manaus (INCA, 2016) (Figura 3).

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	2.470	28,6%			Colo do Útero	1.970	23,1%
Estômago	970	11,2%			Mama Feminina	1.810	21,2%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	680	7,9%			Cólon e Reto	480	5,6%
Cólon e Reto	440	5,1%			Estômago	480	5,6%
Bexiga	370	4,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	410	4,8%
Leucemias	310	3,6%			Glândula Tireoide	270	3,2%
Cavidade Oral	290	3,4%			Leucemias	250	2,9%
Laringe	250	2,9%			Ovário	250	2,9%
Linfoma não Hodgkin	230	2,7%			Corpo do Útero	230	2,7%
Sistema Nervoso Central	230	2,7%			Sistema Nervoso Central	190	2,2%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma na região norte.
FONTE: INCA (2016).

Capitais	Próstata	Mama Feminina	Cólon e Reto	Traqueia, Brônquio e Pulmão	Estômago	Colo do Útero	Cavidade Oral
Rio Branco	70	50	20	30	30	50	20
Macapá	60	40	20	30	40	60	20
Manaus	330	380	190	220	300	520	80
Belém	340	410	200	170	260	260	70
Porto Velho	70	80	40	50	40	50	20
Boa Vista	50	50	20	20	20	30	20
Palmas	50	30	20	20	20	20	20

Figura 3 - Estimativas para o ano de 2016 do número de casos novos de câncer, por capital, dos estados da região norte.
FONTE: INCA (2016).

De acordo com o Relatório de Gestão Anual 2014 da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON), o número de casos novos de câncer gástrico diagnosticados no referido ano foi de 14. Cinquenta e quatro pacientes iniciaram tratamento com quimioterapia, e 159 foram a óbito (FCECON, 2015).

4.1.2 Etiologia

A etiologia do câncer gástrico é multivariada, podendo ser ocasionado por origem: 1) infecciosa, como a infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori*; 2) idade avançada e gênero masculino; 3) hábitos de vida, como dieta pobre em produtos de origem vegetal, dieta rica em sal, consumo de alimentos conservados de determinadas formas, como defumação ou conserva na salga; 4) consumo de tabaco; 5) associação com doenças, como gastrite crônica atrófica, metaplasia intestinal da mucosa gástrica, anemia perniciosa, pólipo adenomatoso, gastrite hipertrófica gigante (Síndrome de Menetrier) e 6) história pessoal ou familiar de algumas condições hereditárias, como o próprio câncer gástrico e a polipose adenomatosa familiar (ZILBERSTEIN et al., 2013).

A infecção por *H. pylori* é considerada essencial para o desenvolvimento do câncer gástrico. Estima-se que quase metade da população mundial esteja infectada com esta bactéria; entretanto, a maioria das pessoas é assintomática e aproximadamente 1 a 3% desenvolvem câncer de estômago (ZABALETA, 2012; CORSO; GIORDANO, 2016). Cerca de 90% de todos os pacientes com câncer gástrico são infectados por esta bactéria (MIHMANLI et al., 2016). Alguns pacientes com infecção por *H. pylori* desenvolvem gastrite atrófica multifocal, seguida de metaplasia intestinal, podendo evoluir para displasia e adenocarcinoma. A erradicação da bactéria na ausência de tecidos displásicos ou neoplásicos pode prevenir o desenvolvimento de câncer gástrico, mas ainda há controvérsias (CORREA, 2013; VAN CUTSEM et al., 2016).

As cepas de *H. pylori* variam consideravelmente na sua patogenicidade e carcinogenicidade. As cepas mais virulentas carregam o gene citotóxico e carcinogênico *cagA*. A maioria das cepas na Ásia Oriental e na área de alto risco dos Andes colombianos são *cagA* positivas. Após entrar no citoplasma das células epiteliais gástricas, o *cagA* fosforila-se em sequências de EPIYA e inicia-se uma cadeia de eventos moleculares ligados à carcinogênese. As sequências de EPIYA são classificadas em A, B, C ou D, de acordo com seus aminoácidos. O número e o tipo de EPIYA variam em diferentes linhagens de *H. pylori*. Nos países ocidentais, as cepas de *H. pylori* contêm EPIYA A, B e C. Na Ásia Oriental, as cepas contêm o subtipo D. As cepas com mais de 3 subtipos EPIYA induzem significativamente mais atrofia gástrica, metaplasia intestinal e câncer gástrico (CORREA, 2013).

Outro patógeno associado ao câncer gástrico é o vírus de Epstein Barr (VEB). Esse patógeno é encontrado em 80% dos carcinomas gástricos com estroma linfóide (VAN CUTSEM et al., 2016). O VEB não é suficiente para induzir completa transformação maligna, mas se acredita ser o primeiro iniciador para o processo. A presença de um genoma de VEB clonal em células tumorais indica que a infecção viral ocorre no início da carcinogênese (CORSO; GIORDANO, 2016).

Aproximadamente 80 a 90% dos carcinomas gástricos se desenvolvem de forma esporádica, e os restantes mostram agrupamento familiar em aproximadamente 10% (CHOI; KIM, 2016; CORSO; GIORDANO, 2016).

Os cânceres gástricos hereditários, que mostram um padrão de herança mendeliana, compreendem menos de 3% de todos os cânceres gástricos e agregam-se em três principais síndromes autossômicas dominantes: câncer gástrico hereditário forma difusa, câncer gástrico hereditário forma intestinal, e polipose proximal e adenocarcinoma gástrico. A maioria dos casos familiares provavelmente se dá por mutações hereditárias nos genes CDH1 (E-caderina) e CTNNA1 (BORGES, 2010; CHOI; KIM, 2016, VAN CUTSEM et al., 2016).

Embora a história familiar seja um fator de risco forte e consistentemente relatado para o câncer gástrico, a base molecular para a agregação familiar não é clara. Os membros de uma mesma família têm uma exposição compartilhada a carcinógenos (ou seja, nitrogênio, fumaça de cigarro e consumo de álcool), juntamente com níveis similares de higiene, hábitos alimentares (alimentos salgados e picantes, alimentos defumados), virulência bacteriana, como *cagA* e susceptibilidade genética (CHOI; KIM, 2016).

Há também associações, na etiologia no câncer gástrico, com fatores ambientais e dietéticos como tabagismo, o consumo de alimentos ricos em sal, defumados ou crus, a exposição da mucosa gástrica a nitrosaminas, e o baixo consumo de frutas frescas e vegetais aumentam o risco de câncer gástrico. Produtos de soja não fermentados, como tofu, leite de soja e arroz com soja, estão relacionados à diminuição do risco de câncer gástrico (LEE et al., 2003; CORREA, 2013).

4.1.3 Classificação

4.1.3.1 Anatômica

A classificação de tumores com base em sua localização anatômica é essencial, porque o verdadeiro câncer gástrico (não-cárdico) e da junção esofagogástrica (JEG) (cárdico) diferem em sua incidência, distribuição geográfica, causas, evolução clínica e tratamento (VAN CUTSEM et al., 2016).

Os cânceres da JEG são categorizados de acordo com a classificação de Siewert: tipo I - localizado no esôfago distal, de 2 a 5 cm acima da JEG, tipo II - localizado 1 cm acima e 2 cm abaixo da JEG (cárdico), e tipo III - localizado a pelo menos 2 a 5 cm abaixo da JEG (subcárdico) (SIEWERT; STEIN, 1998; BOSMAN et al., 2010).

De acordo com a 8ª edição do sistema de estadiamento TNM da AJCC (*American Joint Commission on Cancer Classification*), adenocarcinomas da JEG foram reclassificados: a) lesão com seu epicentro até 2 cm da JEG e com extensão para o esôfago, será estadiada utilizando critérios de carcinoma esofágico; b) lesão com epicentro acima de 2 cm da JEG com extensão para estômago proximal serão estadiados utilizando critérios de carcinoma gástrico. Tumor de cárdia sem comprometimento da JEG serão estadiados como carcinoma gástrico (AMIN et al., 2017).

4.1.3.2 Histológica

O tipo histológico mais frequente de câncer gástrico é o adenocarcinoma, sendo altamente heterogêneo em relação à arquitetura e crescimento, diferenciação celular, histogênese e patogênese molecular. Esta variedade explica em parte a diversidade de esquemas de classificação histopatológica (CORREA, 2013). Várias classificações têm sido propostas ao longo dos anos, com base em diferentes aspectos, incluindo histopatologia, aspectos clínicos e características endoscópicas. A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) baseia-se na variabilidade histológica: adenocarcinoma tubular, adenocarcinoma papilífero, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma com células em anel de sinete, carcinoma misto, carcinoma adenoescamoso, carcinoma com estroma linfóide (BOSMAN et al., 2010). No entanto,

a classificação histológica mais adotada, hoje, é a de Lauren, que, após algumas atualizações, classifica o câncer em tipos intestinais e difusos, de acordo com suas características estruturais, sendo os mesmos associados à infecção pelo *Helicobacter pylori* (ZABALETA, 2012; CORREA, 2013; VAN CUTSEM et al., 2016).

Em geral, o tipo difuso de Lauren parece ser diagnosticado em estadios mais precoces, mais frequentemente em mulheres do que em homens e associado a tipo sanguíneo específico (A positivo) e a pangastrite sem atrofia (BOSMAN et al., 2010; ZABALETA, 2012). Em contraste, o tipo intestinal de Lauren está mais associado a gastrite atrófica e metaplasia intestinal, displasia e, finalmente ao câncer. Além disso, parece ser mais comum em homens e diagnosticado em idades avançadas. O declínio observado no câncer gástrico globalmente parece estar associado a uma redução na incidência do tipo intestinal, enquanto há um aumento do câncer gástrico de tipo difuso (BOSMAN et al., 2010; ZABALETA, 2012).

A AJCC 8ª edição (AMIN et al., 2017) classifica os tumores gástricos em precoce e avançado, de acordo com o grau de invasão da parede gástrica. Câncer precoce é limitado a mucosa e submucosa, e avançado quando ultrapassa essas camadas. A sobrevida em 5 anos para câncer precoce está estimada em 85-100% e em 5-20%, para os avançados (AMIN et al., 2017).

Os tumores avançados são classificados por Borrmann (JGCA, 2011), de acordo com sua morfologia: (I) polipóide, (II) ulcerado com bordas definidas, (III) úlcero - infiltrativo e (IV) infiltração difusa sem evidência de massa ou ulceração, também conhecida por linite plástica (CORREA, 2013; AMIN et al., 2017).

O estadiamento é feito de acordo com a profundidade da invasão (estágio T), o número de linfonodos metastáticos (estágio N), e com a presença de metástases à distância (estágio M). A classificação TNM e a estratificação por grupos prognósticos, de acordo com a 8ª edição da AJCC (AMIN et al., 2017), estão apresentadas nos Quadros 1 e 2, respectivamente.

Quadro 1 – Classificação TNM para Carcinomas Gástricos

Tumor primário	
TX: Tumor não pode ser avaliado	
T0: sem evidencia de tumor primário	
Tis: Carcinoma <i>in situ</i> (incluindo displasia de alto grau): tumor intra - epitelial sem invasão da lâmina própria	
T1: Tumor invade a lâmina própria, a camada muscular da mucosa ou submucosa	
T1a: Tumor invade a lâmina própria	
T1b: Tumor invade a submucosa	
T2: Tumor invade a camada muscular própria	
T3: Tumor penetra o tecido conectivo subseroso, sem invasão do 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	
NX: Não disponíveis	
N0: Metástase linfonodal não identificada.	
N1: Metástases em 1 ou 2 linfonodos.	
N2: Metástases em 3 a 6 linfonodos.	
N3a: Metástases em 7 a 15 linfonodos.	
N3b: Metástases em mais de 15 linfonodos.	
Metástase à distância	
M0: Ausência de metástase à distância	
M1: Presença de metástase à distância	

FONTE: AMIN et al. (2017).

Quadro 2 – Estratificação de grupos prognósticos

Grupo	TNM
0	TisN0
IA	T1N0
IB	T2N0, T1N1
IIA	T3N0, T2N1, T1N2
IIB	T4aN0, T3N1, T2N2, T1N3a
IIIA	T4bN0, T4aN2, T4aN1, T3N2, T2N3a
IIIB	T4bN0, T4bN1, T4bN2 T4aN3a, T3N3a, T2N3b, T1N3b
IIIC	T4bN3b, T4bN3a, T4aN3b, T3N3b
IV	Qualquer T ou N, M1

FONTE: AMIN et al. (2017).

4.1.4 Propedêutica

A maioria dos pacientes em estágios iniciais são assintomáticos, e o diagnóstico é realizado tardiamente, com a doença em estágio avançado. Os sintomas mais comuns são anorexia, dispepsia, perda ponderal e dor abdominal (CORREA, 2013). Pacientes com doença na região gastroesofágica ou estômago proximal apresentam disfagia. Tumores ulcerados podem apresentar hematêmese, e vômitos persistentes podem ser sinal de estenose pilórica. Oitenta por cento dos pacientes apresentam-se com doença avançada no momento do diagnóstico na maioria dos países onde não há programas de detecção precoce, e a maioria não apresenta achados significativos ao exame físico (BLAKELY; MINER, 2013; CORREA, 2013; VAN CUTSEM et al., 2016).

O diagnóstico de câncer gástrico é feito através de endoscopia digestiva alta com biópsia da lesão. Ultrassonografia endoscópica (USE) e tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome podem ser utilizados no estadiamento do doente. Laparoscopia é usada para excluir carcinomatose peritoneal não identificada nos exames de imagem (BLAKELY; MINER, 2013). Tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) não são usados na rotina diagnóstica do paciente com câncer gástrico, apesar de evidências sugerirem que PET-TC poderia aumentar a detecção de linfonodos e doença metastática. A RNM ainda é emergente, especialmente na detecção de carcinomatose peritoneal (BLAKELY; MINER, 2013; VAN CUTSEM et al., 2016).

O estadiamento laparoscópico, com ou sem lavagem peritoneal para pesquisa de células malignas, continua controverso, embora especialistas recomendem esta técnica principalmente por reduzir a morbidade de uma laparotomia em pacientes com doença avançada (WONG; JACKSON, 2011). Em virtude da alta correlação de doença peritoneal encontrada em laparoscopias de pacientes com tumores T3 e T4, países como Coréia e Japão recomendam a utilização da laparoscopia nos pacientes com doença avançada. A laparoscopia pode melhorar o estadiamento do paciente em 28-44%, quando comparada aos exames de TC e USE. A lavagem peritoneal positiva é associada a pior prognóstico, sendo definida como doença metastática, e aproximadamente 4-8% dos doentes sem doença metastática evidente apresentam citologia positiva. A infiltração da serosa é um forte indicador de carcinomatose

peritoneal, que se desenvolve em até 60% destes pacientes (WONG; JACKSON, 2011; VAN CUTSEM et al., 2016).

A *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA) estabeleceu um sistema de classificação com compartimentos de linfonodos (N) (JGCA, 2011). Os linfonodos perigástricos são agrupados no grupo L1, e os ao longo das artérias gástrica esquerda, esplênica, hepática própria e comum e do tronco celíaco são agrupados no grupo L2. Linfonodos para-aórticos são agrupados no grupo L3 (JGCA, 2011). Japão e Coréia consideram a gastrectomia com linfadenectomia D2 (Grupos L1 + L2) o tratamento padrão-ouro, mesmo em pacientes com câncer precoce. Os EUA e Europa, geralmente realizam gastrectomia com linfadenectomia D1 (Grupo L1), associado a quimioterapia adjuvante (WONG; JACKSON, 2011). O Consenso Brasileiro sobre Câncer Gástrico recomenda a realização de gastrectomia com linfadenectomia D2 (exérese da cadeia linfonodal além de 3 centímetros da pequena curvatura gástrica) como tratamento padrão para pacientes T2-T4 (ZILBERSTEIN et al., 2013).

Não obstante a quimioterapia ter tido avanços significativos nas últimas décadas no manejo da doença localmente avançada e metastática, muitos estudos afirmam que a ressecção cirúrgica com linfadenectomia D2 é considerada atualmente a única opção terapêutica curativa para paciente com câncer gástrico (BLAKELY; MINER, 2013; ZILBERSTEIN et al., 2013; MOCELLIN; NITTI, 2015; DE MESTIER et al., 2016; KODERA, 2016; LORDICK; TERASHIMA, 2016; MIHMANLI et al., 2016; VAN CUTSEM et al., 2016; MAKRIS; POULTSIDES, 2017).

Os tratamentos adjuvante e neoadjuvante são utilizados com objetivo de melhorar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global dos pacientes submetidos a ressecção cirúrgica adequada (R0) com doença localmente avançada (VAN CUTSEM et al., 2016). Sobrevida global de 5 anos pode ser aumentada em 10 a 15% com a adição desses tratamentos, mas não existe consenso na melhor estratégia terapêutica. Essas terapias são recomendadas para pacientes com tumores T3 e T4 e com linfonodos positivos (DE MESTIER et al., 2016). No entanto, a quimioterapia atingiu um platô de eficácia para o câncer gástrico em torno de 12 meses de sobrevida média global. Para tanto, há necessidade de reforçar sua atividade em combinação com terapias citotóxicas e agentes biológicos (TARAZONA et al., 2016).

Terapia farmacológica com drogas sem alvos específicos foi utilizada por décadas para o tratamento de câncer, na maioria das vezes com drogas citostáticas

com interação de DNA. Uma das grandes desvantagens dessas substâncias é não ter célula-alvo, mas sim todas as células com alto índice de divisão celular (AMATO et al., 2017). A identificação de características moleculares do câncer gástrico determinou a descoberta de genes e vias intracelulares específicas da carcinogênese, como angiogênese e inibição de apoptose (proteína p53). Como em outros tumores sólidos, o uso de alvos específicos emergiu como uma estratégia de tratamento específico para pacientes com doença avançada. Esses agentes específicos podem ser utilizados isoladamente ou associados a outras combinações de drogas citostáticas (TARAZONA et al., 2016; WANG; FANG, 2016). Um alvo bem estabelecido é o HER2, um biomarcador importante e principal motor da carcinogênese no câncer gástrico (BANG et al., 2010).

4.2 Fator de crescimento epidérmico e HER2

Os fatores de crescimento são moléculas solúveis que determinam a proliferação, diferenciação, adesão, sobrevivência e migração celular. Receptores do fator de crescimento desempenham um papel fundamental na transmissão de sinais do compartimento extracelular para o intracelular (HARARI; ALLEN; BONNER, 2007). O EGRF ou *HER1* ou Erb-1 foi um dos primeiros fatores de crescimento a serem caracterizados e sequenciados, e seus homólogos HER2 ou HER2-neu ou c-ErbB-2, *HER3* ou Erb-3, e *HER4* ou Erb-4 são glicoproteínas que consistem de um domínio extracelular de ligação rico em cisteína, um domínio transmembrana lipofílico e um domínio intracelular carreador da atividade tirosino-quinase. Os receptores dessa família são ativados por dimerização, podendo ocorrer entre receptores idênticos (homodimerização) ou entre diferentes membros da mesma família (heterodimerização). Os membros dessa família compartilham domínios homólogos de tirosino-quinase, mas são divergentes no domínio extracelular (GARCIA et al., 2003; HARARI; ALLEN; BONNER, 2007; GRAVALOS; JIMENO, 2008; MARANO; ROVIELLO, 2015).

O HER2 é considerado um “receptor órfão” que não requer nenhum ligante conhecido, operando principalmente como co-receptor que modula os sinais de ligação dos outros receptores da família EGRF (MARANO; ROVIELLO, 2015). A sinalização através do EGRF começa quando um ligante se conecta a um monômero,

desencadeando no receptor homo ou heterodimerização e subsequente autofosforilação no interior do domínio citoplasmático. A fosforilação ocorre em resíduos de tirosina específicos, criando sítios de ligação homólogos, contendo domínios de ligação a proteína fosfotirosina, que servem como adaptadores das proteínas envolvidas na transdução de sinal. A finalização do sinal ocorre por endocitose do complexo receptor-ligante fosforilado. Mais de 10 ligantes conhecidos podem-se conectar com os EGFR, incluindo o fator de crescimento epidérmico (EGF – *epidermic growth factor*), o fator de crescimento transformador alfa (TGF- α - *transforming growth factor alpha*), o fator de crescimento de ligação à heparina, anfiregulina, betacelulina, epiregulina e neuregulina (HARARI; ALLEN; BONNER, 2007; MARANO; ROVIELLO, 2015).

O EGF e o TGF- α são produzidos localmente em vários tecidos de origem epidérmica, mesenquimal ou neural, como fatores de crescimento locais, e não hormônios sistêmicos, e através dos EGFR, estimulam a síntese de DNA e crescimento celular em vários sistemas, incluindo o trato gastrointestinal. Já foi demonstrado que o EGFR não tem importância somente na proliferação celular, mas também em outros processos celulares, como progressão tumoral, motilidade celular, diferenciação celular, adesão celular, invasão celular, sobrevivência celular, migração e angiogênese (GARCIA et al., 2003; HYNES; LANE, 2005).

Uma vez que a sinalização através do EGFR é necessária para a proliferação, sobrevivência, adesão, migração e diferenciação celulares normais, a desregulação desta via pode levar à transformação maligna, facilitando o crescimento celular descontrolado, oncogênese e metástase. Isto pode ocorrer por vários mecanismos que conduzem em última instância à hiperativação do EGFR e dos seus homólogos (HARARI; ALLEN; BONNER, 2007). A hiperativação do EGFR pode resultar de ciclos secretores autócrinos ou parácrinos, ou através da ativação de receptor independentemente da interação do ligante. Os ciclos secretores podem iniciar-se quando o receptor de EGFR estiver superexpressado e/ou os ligantes forem superproduzidos (HARARI; ALLEN; BONNER, 2007; MARANO; ROVIELLO, 2015).

O gene para a proteína HER2 é um proto-oncogene localizado no cromossomo 17q21, um receptor transmembrana de tirosino-quinase de 185 kDa (MATSUOKA; YASHIRO, 2015; GE et al., 2015; PENG et al., 2015; RAJAGOPAL et al., 2015; ABRAHAO-MACHADO; SCAPULATEMPO-NETO, 2016). HER2 é o único membro da família que não possui ligante específico conhecido. No entanto, a atividade de HER2

aberrante e a ativação do receptor ocasiona sua dimerização, e subsequentemente ativação da cascata de sinalização, incluindo os membros da Ras e proteína-quinase ativada por mitógeno (RAS-MAPK) e fosfatidilinositol-3-quinase e proteína quinase-B (PI3K-AKT), determinando diferentes respostas celulares, como diferenciação, proliferação e apoptose (HARARI; ALLEN; BONNER, 2007; MARON; CATENACCI, 2017). A superexpressão de HER2 é capaz de promover a cascata desses sinais de forma agressiva. (MATSUOKA; YASHIRO, 2015). HER2 é o preferido dos co-receptores para formação de dímeros com *HER1*, *HER3* e *HER4*; os heterodímeros entre HER2 e os outros receptores demonstram uma maior capacidade de transmitir sinais mitógenos do que os outros homodímeros, atuando de forma sinérgica (GARCIA et al., 2003; MATSUOKA; YASHIRO, 2015). Os homos e heterodímeros induzem a ativação da quinase intrínseca dominante, resultando em fosforilação de resíduos específicos de tirosina, determinando ativação intracelular (HYNES; LANE, 2005).

O HER2 é reconhecido como a peça chave no desenvolvimento de alguns tumores sólidos humanos, como câncer colorretal, de ovário, de próstata, de pulmão, e mais notadamente no câncer de mama. Neste câncer, o gene HER2 quase invariavelmente induz sua superexpressão na superfície da célula tumoral (RÜSCHOFF et al., 2010; ABRAHAO-MACHADO; SCAPULATEMPO-NETO, 2016). A monitorização do *status* de HER2 (amplificação gênica e/ou superexpressão de proteínas) no câncer de mama tem-se tornado padrão, e sua positividade está em cerca de 15 a 25% das pacientes, sendo associada a prognóstico desfavorável, doença mais agressiva e um risco aumentado de recorrência da doença. Além disso, no câncer de mama, a determinação do *status* de HER2 é necessária para aplicação de terapias-alvo, como o trastuzumab (Herceptin®, Roche) (HOFMANN et al., 2008; RÜSCHOFF et al., 2010; MATSUOKA; YASHIRO, 2015; ABRAHAO-MACHADO; SCAPULATEMPO-NETO, 2016).

Uma série de observações suportam o conceito que a superexpressão de HER2 desempenha um papel direto na patogênese tumoral: 1) a introdução de HER2 em células sadias ocasiona transformação maligna, 2) ratos transgênicos que expressam HER2 desenvolvem câncer de mama, 3) os anticorpos monoclonais específicos anti-HER2 inibem o crescimento tumoral das células que expressam esse receptor. Ambos os genes de EGFR e HER2 são amplificados e superexpressos nos tumores sólidos humanos e associados a pior prognóstico (GARCIA et al., 2003).

4.3 O câncer gástrico e HER2

O status de HER2 é avaliado principalmente por IHQ ou hibridização *in situ* (ISH). Ambos os métodos podem ser utilizados em tecidos de biópsia em parafina ou espécimes cirúrgicos e, ocasionalmente, amostras citológicas. A técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é considerada como sendo a “padrão-ouro”, no entanto, devido ao seu alto e tempo, bem como a necessidade de um microscópio de fluorescência, geralmente apenas casos duvidosos (2+) utilizam esta técnica (Figura 4) (ABRAHAO-MACHADO; SCAPULATEMPO-NETO, 2016). Além disso, a elevada concordância entre FISH e IHQ relatada na literatura, apoia o uso de IHQ como exame inicial (HOFMANN et al., 2008; GOMEZ-MARTÍN et al., 2014; ABRAHAO-MACHADO; SCAPULATEMPO-NETO, 2016).

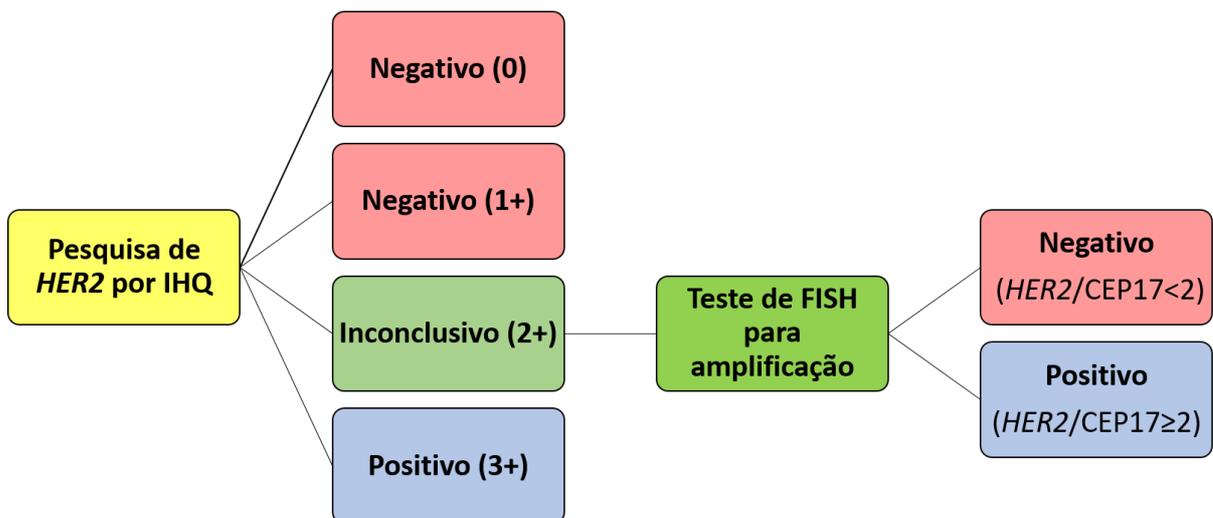


Figura 4 - Fluxograma da pesquisa de HER2

LEGENDA: CEP17: Cromossomo 17.

FONTE: ADAPTADO DE ABRAHAO-MACHADO; SCAPULATEMPO-NETO (2016).

Hofmann e colaboradores (2008) utilizaram estas metodologias de detecção de HER2 no câncer de mama, e atualizaram o sistema de pontuação para o câncer gástrico, em decorrência da diferente natureza destes tumores. Utilizando IHQ e a metodologia FISH para detecção da positividade de HER2 obtiveram um alto nível de concordância (93,5%) entre os dois testes. Algumas diferenças entre o HER2 associado ao câncer gástrico e o câncer de mama foram observadas: 1) a distribuição

membranosa do anticorpo nas células neoplásicas do câncer de mama é predominantemente circunferencial, enquanto que no câncer gástrico é geralmente incompleta, e predominantemente basolateral (em forma de "U") ou lateral (linhas paralelas); 2) a heterogeneidade intratumoral definida como a presença de áreas com diferentes escores de HER2 dentro do mesmo tumor, é um padrão comumente encontrado em tumores gástricos, mas raro no câncer de mama. Isso pode causar erros de amostragem quando biópsias são aleatoriamente examinadas; 3) variação da incidência da expressão de HER2 com a localização anatômica não ocorrem no câncer de mama, enquanto que é mais frequente no estômago proximal do que em tumor distal.

Em decorrência da heterogeneidade na expressão de HER2 no câncer gástrico, o tamanho da amostra do tecido pode interferir em sua análise. Embora o “sistema de Hofmann” tenha sido criado para avaliar o *status* de HER2 em biópsias e espécimes cirúrgicos, resultados discordantes foram observados (WARNEKE et al., 2013; ABRAHAO-MACHADO; SCAPULATEMPO-NETO, 2016). A alta heterogeneidade tumoral no câncer gástrico, encontrada em até 30% dos casos HER2-positivos, é a principal justificativa de casos falso-negativos (LORDICK et al., 2017).

Quadro 3 – Classificação da expressão de HER2

Escore	Espécime Cirúrgico	Biópsia	Expressão de HER2
0	Nenhuma coloração de membrana ou coloração <10% das células tumorais.	Nenhuma coloração de membrana ou coloração apenas em poucas células (< de 5 células).	Negativo
1+	Coloração fraca ou detectada em apenas uma parte da membrana em \geq 10% das células tumorais.	Coloração fraca ou detectada em apenas uma parte da membrana de pelo menos 5 células.	Negativo
2+	Coloração fraca a moderada da membrana completa, basolateral ou lateral em \geq 10% das células tumorais.	Coloração fraca a moderada da membrana completa, basolateral ou lateral em pelo menos 5 células.	Inconclusivo

3+	Coloração forte da membrana completa, basolateral ou lateral em \geq 10% das células tumorais.	Coloração forte de membrana completa, basolateral ou lateral em pelo menos 5 células.	Positivo
-----------	--	---	----------

FONTE: ADAPTADO DE BANG et al. (2010).

A figura 5 ilustra a classificação da expressão de HER2 nos cortes histológicos de acordo com os critérios de Hofmann.

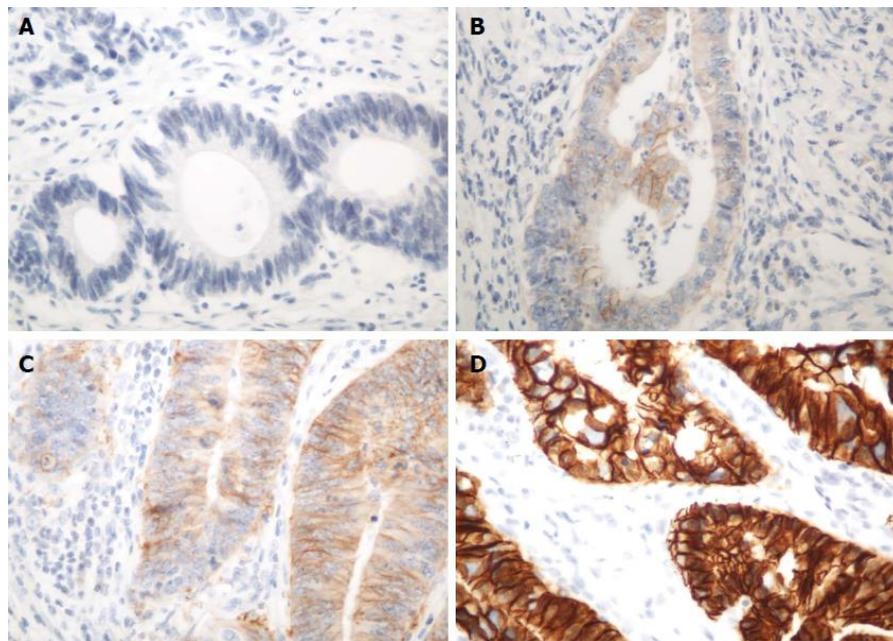


Figura 5 - Expressão da proteína HER2 no câncer gástrico.

LEGENDA: A: Um caso negativo (0); B: Um caso negativo (+1); C: Um caso inconclusivo (2+); D: Um caso positivo (3+).

FONTE: ADAPTADO DE ABRAHAO-MACHADO; SCAPULATEMPO-NETO (2016).

Utilizando os critérios do Quadro 3, o trabalho realizado por Hofmann e colaboradores (2008) observou uma taxa de 10,7% de pacientes HER2-positivos. Vários estudos na literatura demonstram grande variedade na positividade de HER2 no câncer gástrico, com taxas de 7 - 43%, mas a maioria dos estudos indicam valores em torno de 15 - 25% (JIANG et al., 2017). Lordik e colaboradores (2017) apresentam uma variação de incidência na superexpressão de HER2 de 7 - 34% nos pacientes com câncer gástrico, determinada pelo subtipo histológico e localização do tumor.

Em 2015, um trabalho chinês realizado por Ge e colaboradores (2015) comparou o uso de um único bloco de parafina *versus* o uso de dois blocos de parafina

para a pesquisa de HER2. Os resultados indicaram que com o uso de dois blocos de parafina, a positividade de HER2 pode ser aumentada, justificando os resultados pela grande heterogeneidade intratumoral do câncer gástrico. A positividade de HER2 foi de 15,1% e 17,6%, no grupo de um único bloco e dois blocos, respectivamente (GE et al., 2015). Uma revisão publicada por Chua e Merrett (2012) utilizou 49 artigos publicados entre 1990 e 2011 no MEDLINE e PubMed, contendo 11.337 pacientes com adenocarcinomas gástricos. Os autores encontraram uma grande variação de frequência da positividade do HER2 (4% a 53%), sendo atribuída a diferenças nos métodos de avaliação da IHQ.

A taxa de superexpressão de HER2 no câncer gástrico varia de acordo com a localização primária do tumor, sendo mais frequente no estômago proximal, e no tipo histológico intestinal de Lauren (MATSUOKA; YASHIRO, 2015). Jorgensen e Hersom (2012) realizaram uma revisão sistemática com artigos do Pubmed, no período entre 1991 e 2011, relacionando o câncer gástrico ao HER2, com um mínimo de 100 pacientes, encontrando 42 resultados, totalizando 12.749 pacientes. Foi identificada uma forte associação entre HER2 e o tipo intestinal de Lauren, e a menor sobrevida em pacientes HER2 positivo. Além disso, 33% destes artigos mostraram associação entre a amplificação do HER2 e um maior risco de comprometimento nodal, metástase à distância e profundidade de invasão (pT4), enquanto 28% destes não verificaram associação entre o HER2 e os fatores prognósticos. Quando comparado aos tumores da JEG e da região distal do estômago, a taxa de HER2 varia de 15 - 20% e 10 - 15%, respectivamente (MARON; CATENACCI, 2017).

Ainda existem divergências a respeito do significado clínico da amplificação e superexpressão de HER2. Em alguns estudos, HER2 parece ser um fator prognóstico importante. No entanto, a literatura é conflitante a este respeito, e nem todos os estudos têm mostrado uma associação entre a superexpressão de HER2 e pior prognóstico (HOFMANN et al., 2008; GOMEZ-MARTÍN et al., 2014; ABRAHAO-MACHADO; SCAPULATEMPO-NETO, 2016; JIANG et al., 2017).

Recentemente, a proteína HER2 foi introduzida como um biomarcador preditivo para o tratamento do câncer gástrico com o uso do trastuzumab. O trastuzumab é o primeiro anticorpo direcionado para o alvo HER2 aprovado para uso em combinação com quimioterapia convencional para o tratamento de pacientes com câncer gástrico avançado com *status* HER2 positivo (WARNEKE et al., 2013; MATSUOKA; YASHIRO, 2015). O trastuzumab é capaz de melhorar a resposta, a progressão livre de doença

e a sobrevida global, como foi demonstrado no ensaio clínico ToGA (BANG et al., 2010; ILSOON, 2017).

Conceitualmente é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado com alvo anti-HER2 que induz a citotoxicidade celular anticorpo-dependente, inibe a sinalização mediada por HER2, e clivagem do domínio extracelular de HER2. Em células HER2-positivas, o trastuzumab mostrou um aumento na sobrevida na doença precoce e metastática, sendo atualmente o tratamento padrão associado a quimioterapia convencional (BANG et al., 2010).

O estudo ToGA foi um ensaio clínico fase III, randomizado, multicêntrico internacional, em que de 3803 pacientes com câncer gástrico e da JEG com doença localmente avançada inoperável, recorrente ou metastática, 3.665 realizaram a pesquisa de HER2 por IHQ ou FISH, sendo 805 (22,10%) pacientes com resultado HER2-positivo. O desfecho primário foi a sobrevida global, definida como tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa. Os desfechos secundários foram sobrevida livre de progressão tumoral, tempo para progressão, taxa de resposta global do tumor e duração da resposta terapêutica. Os resultados mostraram aumento da sobrevida de 11,1 para 13,8 meses para os pacientes que tiveram a quimioterapia suplementada com trastuzumab, correspondendo a redução em 26% na taxa de mortalidade, sendo estatisticamente significativa (BANG et al., 2010). A figura 6 ilustra um esquema da inibição da atuação do EGFR com o emprego do trastuzumab.

Com esses resultados, a pesquisa de HER2 passou a ser recomendada para todos os pacientes com doença avançada ou metastática (ZILBERSTEIN et al., 2013; JIANG et al., 2017; LORDICK et al., 2017). Todavia, enquanto o HER2 é pesquisado de forma rotineira para o câncer de mama, o mesmo ainda não acontece nos pacientes com câncer gástrico (LORDICK et al., 2017). Após os resultados satisfatórios do estudo ToGA, a combinação do trastuzumab em associação a quimioterapia convencional de primeira-linha (cisplatina e capecitabina/5-fluorouracil) tornou-se o tratamento padrão para pacientes HER2-positivo com câncer gástrico avançado (GOMEZ-MARTÍN et al., 2014; MATSUOKA; YASHIRO, 2015; ABRAHAO-MACHADO; SCAPULATEMPO-NETO, 2016; JIANG et al., 2017; LORDICK et al., 2017).

Outras drogas anti-HER2 já foram identificadas, como o pertuzumab, lapatinib, trastuzumab-emtansine, podendo ser utilizadas em associação ao trastuzumab. A combinação do trastuzumab com pertuzumab apresentou efeito sinérgico no

tratamento do câncer de mama. Essa associação no câncer de mama metastático gera esperança para obter efeitos similares no câncer gástrico avançado. O lapatinib apresentou atividade sinérgica quando combinado com o trastuzumab no tratamento de câncer de mama, apresentando eficácia nas células resistentes a trastuzumab. O trastuzumab-emtansine apresentou atividade mais agressiva ao tumor gástrico quando comparado ao trastuzumab, em ensaios pré-clínicos (MATSUOKA; YASHIRO, 2015).

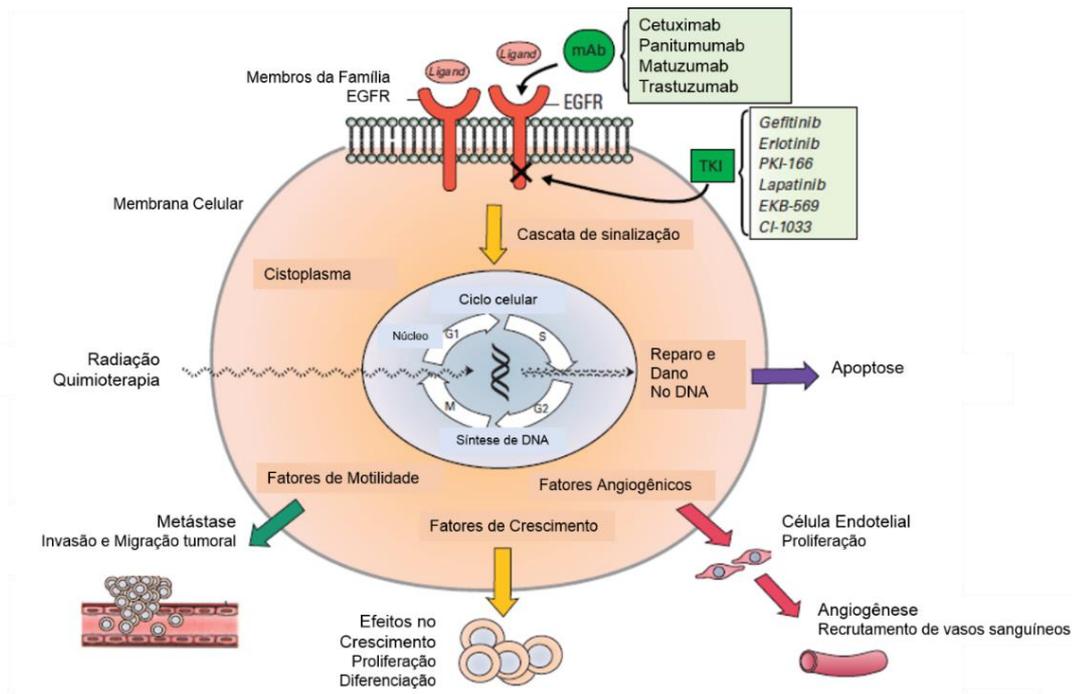


Figura 6 - Esquema da inibição da sinalização do EGFR

LEGENDA: Os anticorpos monoclonais (mAbs) e os inibidores de tirosina quinase (TKIs) são realçados em verde. Interações entre a inibição da sinalização do EGFR e o impacto da terapia citotóxica nos múltiplos processos celulares incluindo apoptose, proliferação vascular e metástase.

FONTE: ADAPTADO DE HARARI; ALLEN; BONNER (2007).

5 MÉTODOS

5.1 Modelo de Estudo

Tratou-se de estudo prospectivo, observacional, transversal, descritivo, de detecção de casos, avaliando o perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de carcinoma gástrico, submetidos a gastrectomias radical ou paliativa, e daqueles não elegíveis à ressecção cirúrgica, em dois centros de referência em Manaus-AM (Hospital Universitário Getúlio Vargas - HUGV e Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas - FCECON), no período de abril/2016 a junho/2017. Os dados obtidos no perfil epidemiológico destes pacientes foram correlacionados com o perfil de detecção da proteína HER2, em amostras da neoplasia.

5.2 Universo de Estudo

Neste estudo, pacientes com diagnóstico de câncer gástrico submetidos a ressecção cirúrgica ou não, atendidos nos dois centros de referência de Manaus, foram convidados a participar deste trabalho. Para o desenvolvimento do projeto, os critérios de inclusão e exclusão utilizados estão descritos a seguir:

- Critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de carcinoma gástrico confirmado por análise histopatológica de amostra tecidual (gástrica endoscópica ou de material obtido por outra abordagem cirúrgica), em atendimento ambulatorial nos Centros de Referência, HUGV ou FCECON, submetidos ou não à ressecção cirúrgica gástrica ou a tratamento paliativo, sendo maiores de 18 anos, independente do sexo, tempo de evolução da doença, origem étnica e demográfica;

- Pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta nos ambulatórios dos Centros de Referência, HUGV ou FCECON, cuja análise do material gástrico realizada prospectivamente confirmasse o diagnóstico de carcinoma gástrico;

- Pacientes com diagnóstico de carcinoma gástrico que não tiveram amostra tecidual endoscópica gástrica suficiente ou disponível para a realização da pesquisa

de HER2, mas que tinham amostragem tecidual gástrica obtida por gastrectomia, ou amostra tecidual de outra topografia (lesão metastática – tecido hepático, omento, epíplon, e outros), obtida por laparotomia ou laparoscopia exploradora.

- Critérios de exclusão para a pesquisa de HER2:

- Pacientes com diagnóstico de carcinoma gástrico confirmado por análise histopatológica de amostra tecidual gástrica endoscópica, com material parafinado insuficiente ou indisponível para a pesquisa de HER2, sem outros materiais não-gástricos disponíveis;

- Critérios de exclusão do conjunto de dados do projeto :

- Pacientes que, por quaisquer motivos, solicitassem a retirada de sua anuência em participar desta pesquisa.

5.2.1 Cálculo da amostra

Estimou-se que seriam avaliados, no mínimo, 80 pacientes, de maneira que se garantisse um erro amostral não superior a 5% e confiabilidade de 95%. Para tanto, utilizou-se o cálculo do tamanho de uma amostra aleatória simples para populações finitas, considerando o tamanho da população (n) de 100, visto que este é o total estimado de casos operados nos dois centros de referência da cidade de Manaus em um ano.

- Primeira aproximação do tamanho da amostra (n_0), onde E_0 (erro amostral tolerável) = 5% = 0,05.

$$n_0 = 1/E_0^2$$

$$n_0 = 1/0,0025$$

$$n_0 = 400$$

- Tamanho da amostra (n), onde N (total de casos novos de câncer gástrico estimados) = 100

$$N = \frac{N \times n_0}{N + n_0}$$

$$N = \frac{100 \times 400}{100 + 400}$$

$$N = \frac{100 \times 400}{100 + 400}$$

$$N = \frac{100 \times 400}{100 + 400}$$

$$N = 80 \text{ pacientes}$$

Destes pacientes, há uma estimativa de perda de aproximadamente 20% dos pacientes abordados e convidados a participar do projeto, em decorrência de motivos diversos. A fim de contornar essa perda, o prazo de execução do projeto foi estendido em três meses, totalizando 15 meses de coleta de dados.

5.2.2 Caracterização dos sujeitos da pesquisa

Todo paciente elegível de acordo com os critérios de inclusão, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) e preencheram o formulário próprio do projeto (APÊNDICE B), através de entrevista, foram incluídos nesta pesquisa.

5.3 Atividades previstas para o projeto

As atividades previstas realizadas neste projeto estão apresentadas na Figura 7, Fluxograma de atividades.

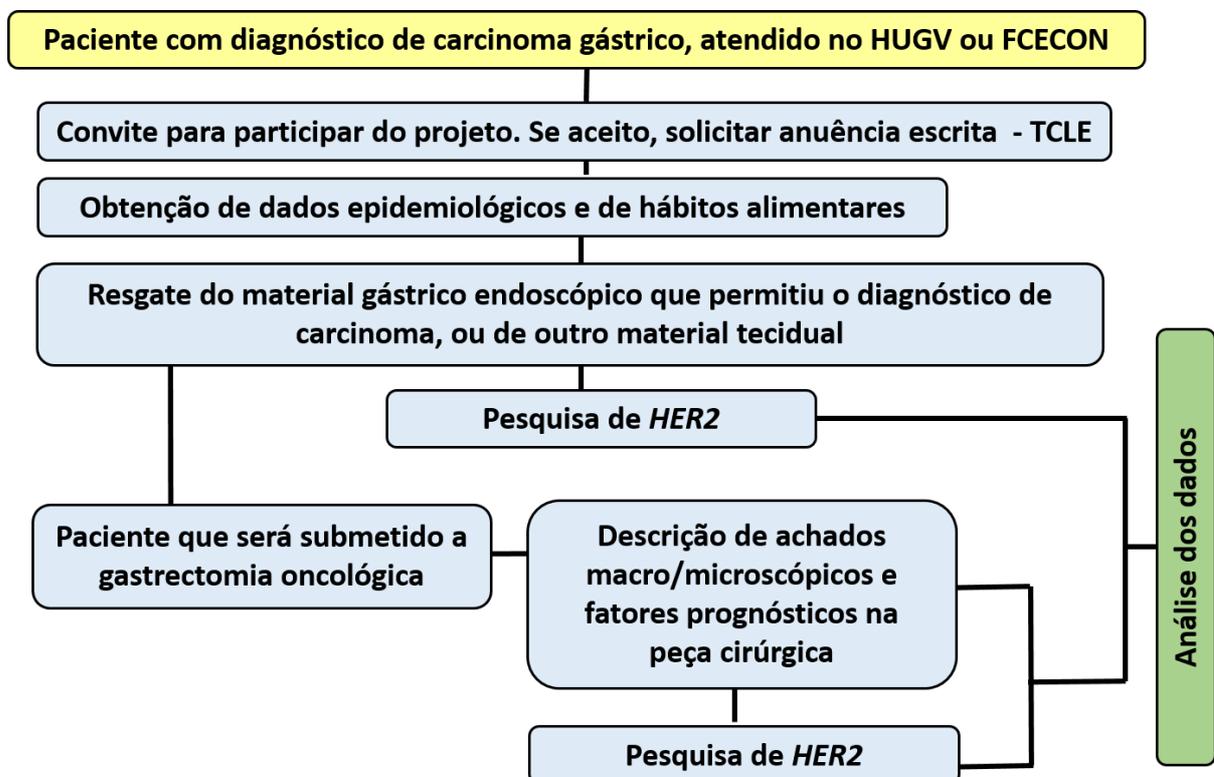


Figura 7 - Fluxograma de atividades previstas para o projeto.

Pacientes elegíveis de acordo com os critérios de inclusão, após terem assinado o TCLE foram entrevistados para preenchimento do formulário próprio do projeto (APÊNDICE B), no qual estão incluídas informações pessoais gerais, sintomatologia, possíveis fatores alimentares relacionáveis à neoplasia gástrica, achados endoscópicos e tomográficos, e procedimento cirúrgico realizado. Num segundo tempo, foram preenchidos os resultados do histopatológico, estadiamento TNM, e status de HER2. Todos os dados obtidos foram incluídos em planilha própria ao projeto e analisados.

A realização destas atividades está prevista no protocolo de pesquisa aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UFAM (CEP-UFAM), CAAE: 52217115.1.0000.5020, Parecer número 1.453.032 (ANEXO 1).

5.4 Detalhamento das atividades previstas para o projeto

5.4.1 Recrutamento do paciente

Todos os pacientes, elegíveis de acordo com os critérios de inclusão, atendidos nos ambulatórios de Cirurgia Oncológica, Cirurgia Geral e de Endoscopia nos Centros de Referência, HUGV ou FCECON, e aqueles que já se encontravam internados na enfermaria destas instituições em pré-operatório foram convidados a participar deste projeto. De maneira reservada e acessível, os objetivos e todas as etapas do projeto foram esclarecidos ao paciente e/ou ao seu representante legal, assim como, foi feita a apresentação do TCLE. O paciente esclarecia suas dúvidas após a leitura do TCLE, optando por participar ou não deste projeto, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento nos centros de referência, quer aceitasse ou recusasse a participação no mesmo.

5.4.2 Formulário

O formulário utilizado está apresentado no Apêndice B. Constou de dados gerais de identificação de cada paciente que aceitou participar desta pesquisa, informações sobre hábitos alimentares e sociais, informações clínicas, cirúrgicas e anátomo-patológicas, incluindo o resultado da pesquisa da expressão de HER2. As informações dos prontuários médicos existentes nos hospitais onde a pesquisa estava sendo realizada foram

consultados para completar o preenchimento de informações relevantes, como aquelas referentes à descrição do procedimento cirúrgico realizado, relatos de achados de imagem e laboratoriais, entre outros (dados secundários).

5.4.3 Pacientes e Material Biológico

Foram incluídos na pesquisa pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta nos ambulatórios de endoscopia dos Centros de Referência, HUGV ou FCECON, cuja análise do material gástrico realizada prospectivamente tivesse confirmado o diagnóstico de carcinoma gástrico. Estes pacientes foram convidados a participar da pesquisa, e após o aceite, foram encaminhados para continuação de seus atendimentos nos locais de origem. Na amostra endoscópica que confirmou o diagnóstico de carcinoma gástrico destes pacientes foi feita a pesquisa de HER2, conforme detalhado a seguir.

Os espécimes cirúrgicos dos pacientes submetidos à gastrectomia radical ou paliativa, ou à biópsia através de laparotomia/laparoscopia diagnóstica, nas instituições de referência, foram avaliados no Laboratório de Patologia, da Faculdade de Medicina (FM) da UFAM. O material foi submetido à fixação em solução de formalina a 10%. Tanto para peça cirúrgica quanto para a endoscópica, o tempo de fixação foi de no mínimo 8 horas e um máximo de 48 horas (RÜSCHOFF, et al.; 2012), sendo processadas de acordo com as recomendações de Lester (2010), do Colégio Americano de Patologia - CAP (TANG et al., 2014) e da Sociedade Brasileira de Patologia (BACCHI et al., 2014).

5.4.4 Processamento Histopatológico

As peças operatórias referentes aos procedimentos cirúrgicos realizados pelas equipes do HUGV ou FCECON, encaminhadas ao Laboratório de Patologia/FM/UFAM, foram avaliadas quanto às características macro e microscópicas, sendo feita a seleção de área tecidual representativa para a pesquisa de HER2.

As amostras teciduais endoscópicas ou outros tecidos parafinizados disponibilizados pelos pacientes em acompanhamento ambulatorial, elegíveis ou não a procedimento cirúrgico, foram revisados e encaminhados para a pesquisa de HER2, quando indicado.

5.4.5 Pesquisa de HER2

Tanto amostras de biópsias endoscópicas, quanto aquelas obtidas de peças cirúrgicas, foram utilizadas para a pesquisa de HER2 em pacientes com câncer gástrico. Foram selecionados para a pesquisa de HER2: a) dois blocos histológicos representativos de neoplasia dos materiais obtidos por gastrectomia, ou b) bloco representativo de biópsia endoscópica com número adequado de fragmentos viáveis (mínimo de seis fragmentos), ou c) bloco representativo de neoplasia de pacientes submetidos à biópsia peritoneal ou de metástases viscerais.

Atualmente, dois kits de testes de IHQ validados estão comercialmente disponíveis para análise de HER2 em câncer gástrico: Ventana anti-*HER-2/neu* (4B5), de Coelho Monoclonal (Ventana/Roche), e o HercepTest (Dako). A utilização destes kits gera resultados mais precisos e confiáveis (RÜSCHOFF et al., 2012).

A pesquisa de proteína HER2 neste projeto foi realizada em serviço certificado para esta atividade, em laboratório privado (Laboratório Diagnóstika, em São Paulo-SP), por método IHQ utilizando o kit anti-*HER-2/neu* (4B5), de acordo com as recomendações do fabricante. Os resultados possíveis foram interpretados de acordo com os critérios de Hofmann (BANG et al., 2010), em: 0 e 1+, negativo; 2+, inconclusivo; 3+, positivo. Os casos com resultado IHQ 2+, foram submetidos a re-testagem por hibridização *in situ* por prata (SISH), de acordo com o recomendado pelo CAP (BARTLEY et al., 2015).

5.5 Análise de Dados

A caracterização da população do estudo foi realizada por meio da estatística descritiva (frequências absolutas, frequências relativas, tabelas de frequência e tabelas de contingência). O teste de comparação para as variáveis qualitativas aplicado foi o Teste Qui-Quadrado, o qual compara duas variáveis qualitativas por meio de suas frequências. Quando houve dificuldade técnica na aplicação do referido teste, em situações nas quais o valor esperado em alguma casela na tabela de contingência foi menor do que 5, a alternativa foi utilizar o Teste Exato de Fisher, que é a versão exata do Teste qui-quadrado. Em todos os testes de hipóteses foram utilizados um nível de significância de 5% ($p = 0,05$), sendo significantes aqueles com

p valor menor que 5% ou 0,05. O programa Mini Tab® versão 17 foi utilizado na análise estatística.

5.6 Cronograma de execução do projeto

2015/2016	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	
Submissão do projeto ao CEP	R	R	R	R	R	R							
Revisão de Literatura		R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
Coleta de Dados								R	R	R	R	R	
2016/2017	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set
Revisão de Literatura	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
Coleta de Dados	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R			
Análise de Dados	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Qualificação										R			
Defesa													R

LEGENDA: R = realizada.

5.7 Equipe Científica

Nome	Titulação/Função	Instituição
Ticiane da Costa Martins	Médica; Especialista em Cirurgia do Aparelho Digestivo. Pós-Graduada do Mestrado Profissional em Cirurgia/FM/UFAM. Responsável pela seleção dos pacientes, acompanhamento das atividades cirúrgicas e anátomo-patológicas, e análise dos resultados.	PPGRACI/UFAM
Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto	Médica; Especialista em Patologia; Doutor. Coordenação geral das atividades da pesquisa.	DPML/FM/UFAM
Gerson Suguiyama Nakajima	Médico; Especialista em Cirurgia de Aparelho Digestivo; Doutor. Chefe do Serviço de Cirurgia do HUGV. Vice-Coordenação geral das atividades da pesquisa.	DCC/FM/UFAM
Adelaide Machado Portela	Médica; Especialista em Oncologia. Responsável pelo atendimento aos pacientes com carcinoma gástrico que necessitem de tratamento e orientação oncológica	FCECON

Flavio Luís Dantas Portela	Acadêmico de Medicina da UFAM; Iniciação Científica (2016-2017)	UFAM
Vitor Chaves Caldas	Acadêmico de Medicina da UFAM; Iniciação Científica (2016-2017)	UFAM

LEGENDA: PPGRACI: Programa de Mestrado Profissional em Cirurgia; DPML: Departamento de Patologia e Medicina Legal; DCC: Departamento de Clínica Cirúrgica; FM: Faculdade de Medicina; UFAM: Universidade Federal do Amazonas; FCECON: Fundação Centro de Controle de Oncologia.

6 RESULTADOS

Entre os meses de abril de 2016 a junho de 2017, foram incluídos neste trabalho, 59 pacientes, conforme apresentado na Tabela 1.

Apenas cinco pacientes foram provenientes do HUGV e 54 da FCECON. Esse número reduzido de pacientes do HUGV é justificado pelo fechamento do hospital por problemas infra estruturais e mudança para a unidade nova, situações que duraram cerca de 7 meses, mantendo-se até o momento com demanda de pacientes limitada.

Houve uma estimativa de perda de aproximadamente 20% dos pacientes abordados e convidados a participar do projeto, em decorrência de motivos diversos, a qual foi confirmada. As justificativas para a não adesão de pacientes ao projeto foram: ausência de familiar responsável no momento do recrutamento; ausência de confiança no entrevistador; paciente aguardando decisão do médico assistente; desacordo em transportar peça cirúrgica para processamento no Laboratório de Patologia/FM/UFAM; e descontentamento com prognóstico da doença. Esses fatos também colaboraram para que o *N* estimado em 80 pacientes não fosse alcançado.

Trinta e cinco (59,32%) pacientes foram procedentes da cidade de Manaus, 18 (30,52%) procedentes do interior do estado do Amazonas, cinco (8,47%) moram no estado do Pará e um (1,69%) no estado de Roraima.

De acordo com a Tabela 1, os sintomas clássicos de câncer gástrico foram relatados pelos pacientes. Perda ponderal, plenitude pós-prandial e dispepsia foram os sintomas mais frequentemente referidos. O tempo de evolução da doença até o diagnóstico definitivo variou de dois a 12 meses, sendo mais frequente entre dois a seis meses.

Pela Tabela 1, com relação aos hábitos sócio-alimentares, observa-se que tabagismo e ingestão de bebida alcoólica foram relatados pela maioria dos pacientes. Quase 95% dos pacientes afirmou a ingestão rotineira de produtos regionais, como farinha de mandioca, peixes e tucupi, assim como de alimentos salmourados e defumados. Em relação a antecedentes familiares de câncer, 52,54% negou história prévia de câncer na família.

Tabela 1 – Distribuição dos 59 pacientes com carcinoma gástrico, de acordo com sexo, idade, sintomatologia, evolução, hábitos sociais e alimentares e história familiar para carcinoma gástrico.

n = 59				
Sexo				
Masculino		42		71,19%
Feminino		17		28,81%
Idade				
Média (Anos)		58,3		
Intervalo (Anos)		26-85		
<65 anos		36		61,02%
>65 anos		23		38,98%
Cor da pele				
Branca		15		25,42%
Parda		41		69,49%
Negra		3		5,09%
Sintomas				
	Sim		Não	
Dispepsia	44	74,58%	15	25,42%
Plenitude pós-prandial	45	76,27%	14	23,73%
Disfagia	20	33,90%	39	66,10%
Náuseas/Vômitos	38	64,41%	21	35,59%
Perda ponderal	51	86,44%	8	13,56%
Massa palpável	9	15,25%	50	84,75%
Tempo de evolução				
2-6 meses		32		54,24%
6-12 meses		11		18,64%
>12 meses		16		27,12%
Hábitos Alimentares e Sociais				
	Sim		Não	
Cigarro	34	57,63%	25	42,37%
Álcool	29	49,15%	30	50,85%
Alimentos salmourados	41	69,49%	18	30,51%
Alimentos defumados	24	40,68%	35	59,32%
Alimentos regionais	56	94,92%	3	5,08%
História Familiar				
Sim		28		47,46%
Não		31		52,54%

LEGENDA: n= frequência; %= porcentagem; <: menor que; >: maior que.

Ao exame endoscópico, 74,58% das lesões estavam localizadas em região distal do estômago e 27,11%, na região superior do estômago (região de corpo e fundo-cárdia), e apenas um paciente apresentava linite plástica. À classificação de Borrmann, 45,76% dos pacientes apresentavam lesão úlcero-infiltrativa (Borrmann III) e 37,29%, lesão infiltrativa (Borrmann IV) (JGCA, 2011).

De 55 pacientes com estadiamento tomográfico, 19 (37,25%) evidenciavam lesões restritas ao estômago, 17 (33,33%) apresentavam acometimento de órgãos adjacentes, 13 (25,49%) com linfonomegalias, e 2 (3,93%) já apresentavam metástases à distância. Os detalhes desses dados são apresentados na Tabela 2. Quanto ao tipo histológico, os 59 pacientes apresentavam câncer gástrico do tipo adenocarcinoma.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes com carcinoma gástrico de acordo com achados endoscópicos (classificação de Borrmann e topografia da lesão na mucosa gástrica), achados tomográficos e tratamento realizado

		n = 59	
Endoscopia			
Borrmann I		6	10,17%
Borrmann II		4	6,78%
Borrmann III		27	45,76%
Borrmann IV		22	37,29%
Antro		44	74,58%
Corpo		8	13,56%
Fundo-cárdia		6	10,17%
Linite plástica		1	1,69%
Tratamento			
Ressecção gástrica		28	47,46%
Derivação alimentar		9	15,25%
Laparotomia exploradora com biópsia		11	18,65%
Não realizado		9	15,25%
Quimioterapia neoadjuvante		2	3,39%
		n=55	
Tomografia			
Lesão restrita ao estômago		36	65,45%
Lesão acomete órgãos adjacentes		17	30,91%
Metástases à distância		2	3,64%

LEGENDA: n= frequência; %= porcentagem.

Quanto ao tratamento cirúrgico, 47,46% dos pacientes foram submetidos à ressecção gástrica com linfadenectomias. A média de linfonodos ressecados foi de aproximadamente 23 linfonodos, com positividade média de 6 linfonodos. Os 52,54% dos pacientes restantes apresentavam doença avançada, sendo realizado apenas tratamento paliativo.

A Figura 8 apresenta a correlação entre os achados endoscópicos e tomográficos, identificando a maior taxa de doença localmente avançada e disseminada nos tipos III e IV de Borrmann. A Figura 9 ilustra a relação dos achados endoscópicos com o procedimento cirúrgico realizado, apresentando a maior taxa de tratamento paliativo nos pacientes com Borrmann III e IV. A Figura 10 demonstra os diversos tipos de tratamento cirúrgico empregados nos pacientes que participaram da pesquisa.

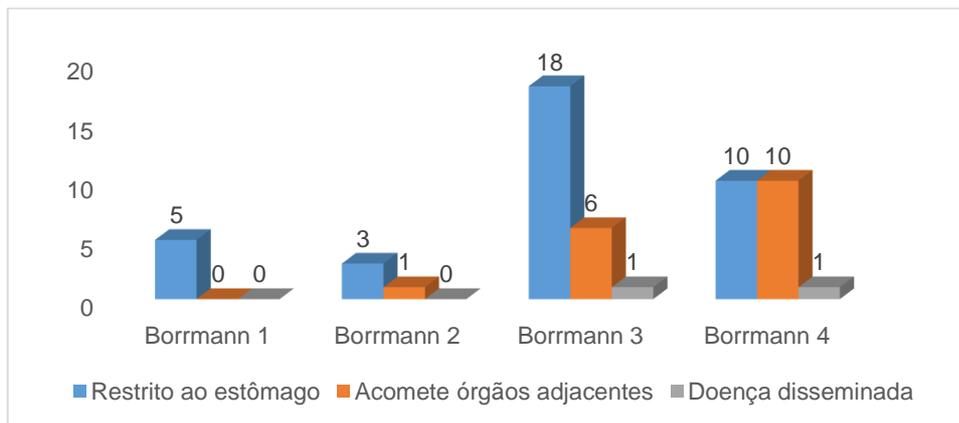


Figura 8 - Relação dos achados endoscópicos e tomográficos dos 59 pacientes com adenocarcinoma gástrico.

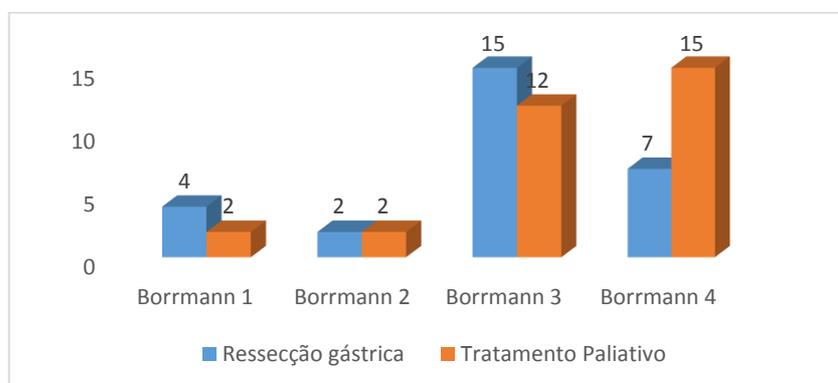


Figura 9 - Relação dos achados endoscópicos e tratamento cirúrgico dos 59 pacientes com adenocarcinoma gástrico.

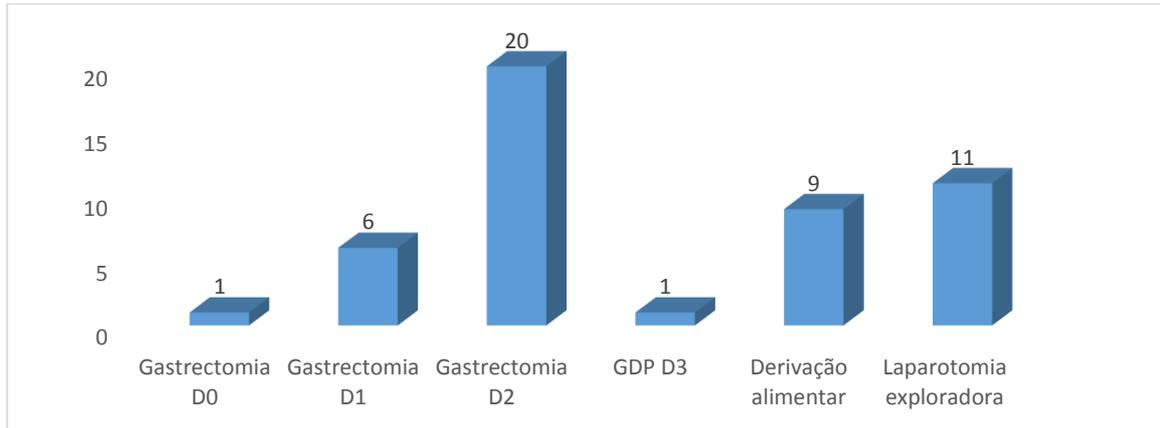


Figura 10 – Tipo de tratamento cirúrgico dos pacientes com adenocarcinoma gástrico. LEGENDA: GDP: gastroduodenopancreatectomia, D1: linfadenectomia da estação L1, D2: linfadenectomia da estação L2, D3: linfadenectomia da estação L3.

Os achados histopatológicos dos pacientes submetidos à gastrectomia estão apresentados na Tabela 3. Dos 48 pacientes operados, 28 foram submetidos à ressecção gástrica, e 26 desses pacientes possuem laudo histopatológico completo da peça cirúrgica. As duas peças sem laudo são de pacientes operados na FCECON, os quais optaram que as mesmas não fossem processadas no Laboratório de Patologia/FM/UFAM.

O tipo histológico de Lauren mais frequente foi o intestinal (53,85%) e 50,00% dessa amostra apresentava-se como lesão pouco diferenciada (G3). O comprometimento linfonodal foi identificado em 73,08% dos pacientes. Foi observada infiltração vascular em 88,46% dos pacientes, e a infiltração perineural foi caracterizada em 34,62% das amostras. As margens cirúrgicas apresentavam-se microscopicamente comprometidas em 50,00% das peças cirúrgicas avaliadas, com extensão da neoplasia principalmente para a margem distal.

A distribuição dos pacientes de acordo com o estadiamento clínico TNM, AJCC 8ª edição (AMIN et al., 2017) está apresentado na Figura 11. O estadiamento IV foi diagnosticado em 66,11% dos pacientes. Doença localmente avançada foi identificada em 30,51% dos doentes (estadiamentos IIB, IIIA, IIIB e IIIC).

Tabela 3 – Achados histopatológicos dos pacientes submetidos à gastrectomia

		n = 26	
Classificação de Lauren			
	Intestinal	14	53,85%
	Difuso	8	30,77%
	Misto	2	7,69%
	Inclassificável	2	7,69%
Grau de diferenciação celular			
	GX	2	7,69%
	G1	1	3,85%
	G2	10	38,46%
	G3	13	50,00%
Infiltração vascular			
	Sim	23	88,46%
	Não	3	11,54%
Infiltração perineural			
	Sim	9	34,62%
	Não	17	65,38%
Margens cirúrgicas			
	Livres	13	50,00%
	Comprometidas	13	50,00%
Metástase linfonodal			
	N positivo	19	73,08%
	N negativo	7	26,92%
Localização			
	Antro	23	88,46%
	Corpo	1	3,85%
	Fundo-cárdia	2	7,69%
Borrmann			
	Borrmann I	4	15,39%
	Borrmann II	2	7,69%
	Borrmann III	13	50,00%
	Borrmann IV	7	26,92%

LEGENDA: %= porcentagem; n= frequência; N: linfonodo.

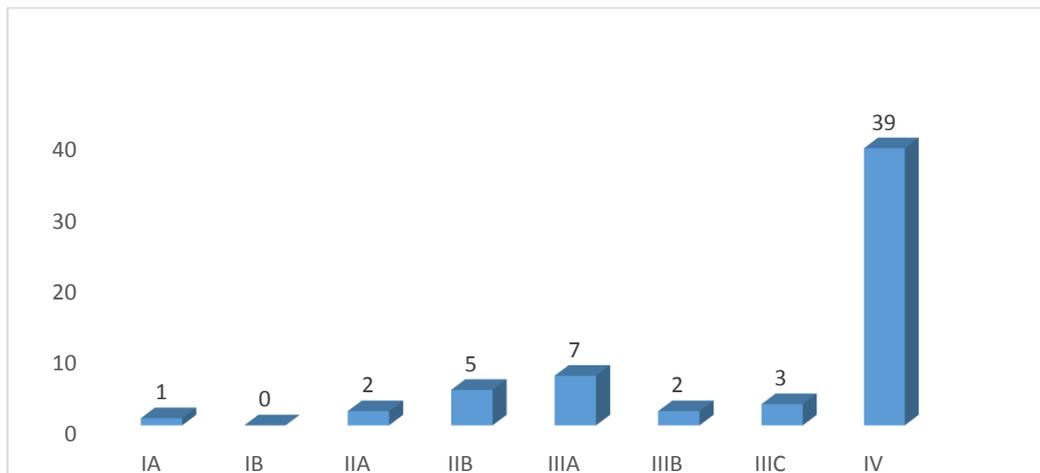


Figura 11 – Estadiamento TNM dos pacientes com adenocarcinoma gástrico.

A Tabela 4 apresenta a correlação dos achados histopatológicos com a classificação de Borrmann. Os pacientes com Borrmann III e IV apresentaram maior frequência de metástase linfonodal, estadiamento mais avançado e ressecção de caráter não curativo.

Analisando os resultados obtidos observa-se que nenhuma variável apresentou relação com a classificação de Borrmann, com exceção à variável tratamento, com o valor de $p = 0,05$. Este resultado pode ser um reflexo do tamanho da amostra, sendo ela insuficiente para a significância do teste. Quanto ao tratamento, pode-se afirmar que pacientes com Borrmann III e IV apresentam pior prognóstico, com menor possibilidade de ressecção cirúrgica.

Tabela 4 – Análise de associação entre os tipos de Borrmann III e IV *versus* variáveis histopatológicas.

	Borrmann				p-valor*
	III		IV		
Localização (n=20)					0,430
Antro	11	84,61%	6	85,71%	
Corpo	2	15,39%	0	0%	
Fundo-cárdia	0	0%	1	14,29%	
Profundidade da Invasão (n=20)					0,742
T2	1	7,69%	0	0%	
T3	4	30,77%	1	14,29%	
T4	8	61,54%	6	85,71%	
Metástase Linfonodal (n=20)					0,913
N0	3	23,08%	2	28,57%	
N1	2	15,38%	1	14,29%	
N2	2	15,38%	2	28,57%	
N3	6	46,16%	2	28,57%	
Estadiamento (n=20)					1,00
II	4	30,77%	2	28,57%	
III	5	38,46%	3	42,86%	
IV	4	30,77%	2	28,75%	
Ressecção Curativa (n=22)					0,628
Sim	6	40,00%	3	42,86%	
Não	9	60,00%	4	57,14%	
Tomografia (n=46)					0,192
Restrito ao estômago	18	72,00%	10	47,62%	
Acomete órgãos adjacentes	6	24,00%	10	47,62%	
Doença disseminada	1	4,00%	1	4,76%	
Tratamento (n=47)					0,050
Ressecção gástrica	15	60,00%	7	31,82%	
Palição	10	40,00%	15	68,18%	

LEGENDA: %= porcentagem; n= frequência. *Teste Exato de Fisher, com coeficiente de significância de 5%.

Devido a limitações na disponibilização de blocos histológicos (pois alguns materiais foram processados em laboratórios privados, dentro e fora de Manaus-AM), a expressão do HER2 foi analisada por IHQ em 37/59 (62,71%) pacientes, conforme Tabela 5.

Tabela 5 – Correlação dos achados clínico-patológicos em 37 pacientes submetidos à pesquisa de HER2 por IHQ.

	n = 34 HER2 Negativo		n = 3 HER2 Positivo	
Sexo				
Masculino	22	64,70%	3	100%
Feminino	12	35,30%	0	0%
Idade				
<65 anos	22	64,70%	1	33,33%
>65 anos	12	35,30%	2	66,67%
Localização				
Antro	24	70,59%	3	100%
Corpo	7	20,59%	0	0%
Fundo-cárdia	3	8,82%	0	0%
Lauren				
Intestinal	23	67,65%	2	66,67%
Difuso	8	23,53%	0	0%
Misto	1	2,94%	1	33,33%
Inclassificável	2	5,88%	0	0%
Metástase Hepática				
Sim	4	11,76%	0	0%
Não	30	88,24%	3	100%
Carcinomatose Peritoneal				
Sim	7	20,59%	1	33,33%
Não	27	79,41%	2	66,67%
Estadiamento				
I	1	2,94%	0	0%
II	7	20,59%	0	0%
III	9	26,47%	2	66,67%
IV	17	50,00%	1	33,33%

LEGENDA: %= porcentagem e n= frequência.

Obteve-se resultado negativo (0+ e 1+) em 89,19% (33/37) dos casos avaliados. O único resultado inconclusivo (2+) foi submetido à análise por técnica de SISH, o qual apresentou resultado também inconclusivo. Dois novos blocos desse

mesmo paciente foram enviados para nova pesquisa de HER2, obtendo-se resultado negativo (1+).

Três pacientes (3/37) apresentaram resultado positivo (3+) para a pesquisa de HER2 por IHQ, com taxa de 8,11% (Tabela 6). As três amostras HER2 positivas foram obtidas através de amostra tumoral de ressecção gástrica.

Tabela 6 – Relação dos três pacientes com pesquisa de HER2 positivos (3+) por IHQ.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Idade	26	67	68
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino
Borrmann	IV	IV	III
Localização	Antro	Antro	Antro
Lauren	Misto	Intestinal	Intestinal
Ressecção gástrica	Gastrectomia D0	Gastrectomia D2	Gastrectomia D2
Metástase hepática	Não	Não	Não
Metástase peritoneal	Sim	Não	Não
Margem cirúrgica	Comprometida	Comprometida	Livre
pTNM	pT4bN3aM1	pT4aN2M0	pT3N2M0
Estadiamento	IV	IIIA	IIIA

Das 37 amostras enviadas para pesquisa de HER2, 26 (70,27%) foram provenientes de ressecção gástrica, 8 (21,62%) de biópsias de metástases peritoneais ou linfonodais, e apenas três (8,11%) de amostras endoscópicas. Com exceção das amostras endoscópicas que possuíam bloco único (embora com número de 6 a 8 fragmentos tumorais), todas as outras amostras enviadas para pesquisa de HER2 foram enviadas em duplicata.

As amostras HER2 negativas foram mais frequentes em pacientes do sexo masculino (56,52%), com idade inferior a 65 anos (69,56%), com tumor localizado na região antro-pilórica (73,91%), com o tipo Borrmann III (52,17%), e tipo histológico intestinal de Lauren (52,17%), T4 (69,56%) e com presença de metástase linfonodal (69,57%) (Tabela 7).

Utilizando apenas os dados dos pacientes submetidos à ressecção gástrica e à pesquisa de HER2 por IHQ, a taxa foi de 11,54% de positividade, conforme demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7 – Correlação dos achados clínico-patológicos dos 26 pacientes submetidos à gastrectomia, com posterior pesquisa de HER2 por IHQ.

	n = 23		n = 3	
	Negativo		Positivo	
Sexo				
Masculino	13	56,52%	3	100%
Feminino	10	43,48%	0	0%
Idade				
<65 anos	16	69,56%	1	33,33%
>65 anos	7	30,44%	2	66,67%
Localização				
Antro	17	73,91%	3	100%
Corpo	4	17,39%	0	0%
Fundo-cárdia	2	8,70%	0	0%
Borrmann				
I	4	17,39%	0	0%
II	2	8,70%	0	0%
III	12	52,17%	1	33,33%
IV	5	21,74%	2	66,67%
Lauren				
Intestinal	12	52,17%	2	66,67%
Difuso	8	34,78%	0	0%
Misto	1	4,35%	1	33,33%
Inclassificável	2	8,70%	0	0%
Profundidade Tumoral				
T1	1	4,35%	0	0%
T2	1	4,35%	0	0%
T3	5	21,74%	1	33,33%
T4	16	69,56%	2	66,67%
Metástase Linfonodal				
N0	7	30,43%	0	0%
N1	3	13,05%	0	0%
N2	5	21,74%	2	66,67%
N3	8	34,78%	1	33,33%

LEGENDA: %= porcentagem e n= frequência.

7 DISCUSSÃO

A incidência mundial do câncer gástrico é superior em homens do que em mulheres (ZABALETA, 2012; CORREA, 2013; INCA, 2016; SIERRA et al., 2016), e um índice semelhante foi encontrado neste trabalho, sendo 71,19% pacientes do sexo masculino. Esta neoplasia é extremamente rara em idades inferiores a 30 anos, mas apresenta taxas superiores em pacientes idosos (BOSMAN, 2010). Entre os 59 pacientes avaliados, apenas um (1,69%) possuía idade inferior a 30 anos, e 23 (38,98%) doentes apresentavam idade superior a 65 anos. O trabalho realizado por Sierra e colaboradores (2016), avaliando dados epidemiológicos dos países das Américas do Sul e Central, indicou que a incidência e a mortalidade do câncer de estômago foram fortemente relacionadas com a idade. Na maioria desses países, 80-97% dos pacientes diagnosticados com câncer gástrico apresentavam idade superior a 50 anos. Utilizando os parâmetros de idade superior a 50 anos, observa-se que 71,19% dos doentes avaliados nesta pesquisa encontravam-se nesse intervalo de idade.

Assim como apresentado na literatura, os 59 pacientes relatavam sintomas inespecíficos comuns no câncer gástrico, sendo que 74,58% afirmavam dispepsia, 76,27% plenitude pós-prandial, e 86,44%, perda ponderal. Nos estágios iniciais da doença, os pacientes são geralmente assintomáticos ou apresentam sintomas inespecíficos como a dispepsia. Os estágios avançados podem ser acompanhados por dor abdominal persistente, anorexia e perda de peso (CORREA, 2013). A apresentação de sinais físicos específicos geralmente indica doença metastática (BLAKELY; MINER; 2013). Apenas 9 (15,25%) doentes queixavam-se da presença de massa abdominal palpável ao diagnóstico, e 2 (3,64%), apresentavam doença metastática ao exame tomográfico.

Não obstante a infecção por *Helicobacter pylori* ser considerada essencial para o desenvolvimento do câncer gástrico, apenas uma pequena proporção dos indivíduos infectados evoluirá para o desenvolvimento de câncer, sugerindo que fatores ambientais, como cigarro, ingestão de álcool e fatores alimentares podem influenciar o desfecho da patogênese gástrica (CORREA, 2013; ZABALETA, 2012; VAN CUTSEM et al., 2016; CAI et al., 2017).

Em um estudo realizado por Cai e colaboradores (2017), com 1.273 indivíduos, sendo 870 homens e 403 mulheres, 501 apresentavam câncer gástrico. Foram avaliados ainda 772 casos-controle para investigar a relação de fatores genéticos e suas interações potenciais com fatores ambientais (infecção por *H. pylori*, tabagismo e ingestão de álcool). As porcentagens de tabagismo, consumo de álcool e *H. pylori* foram significativamente maiores nos casos de câncer gástrico do que nos controles ($p=0,037$ para tabagismo, $p<0,001$ para consumo de álcool e $p<0,001$ para soropositividade para *H. pylori*). Os autores sugerem que fatores genéticos podem interagir com fatores de risco ambientais, particularmente para infecção por *H. pylori* e consumo de álcool, aumentando o risco de câncer gástrico.

Assim como no trabalho realizado por Cai e colaboradores (2017), o formulário utilizado para organização e análise dos dados (APÊNDICE B) apresentava apenas dados do uso ou não de cigarro e álcool, sem caracterizar tempo e quantidade. Dos 59 pacientes inseridos neste estudo, 57,63% afirmavam o uso de cigarro e 49,15% a ingestão de álcool, dados que estão em concordância com a literatura, sugerindo-se como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico.

Uma dieta pobre em produtos de origem vegetal, dieta rica em alimentos salmourados ou conservados por defumação ou conserva na salga também são relatados na literatura como fatores de risco para o câncer gástrico (ZILBERSTEIN et al., 2013). Um trabalho realizado no estado do Pará, publicado em 2006, avaliando a relação da dieta regional e câncer gástrico, sugeriu que padrão de dieta com elevado consumo de sal, utilizado na conservação de carnes e frutos do mar, consumo relativamente reduzido e irregular de legumes e verduras e uma importante ingestão de glicídios, a partir da farinha de mandioca, comum às regiões da Amazônia, pode ser caracterizado como potencial favorecedor de certas condições associadas à carcinogênese gástrica (RESENDE; KOIFMAN; MATTOS; 2006). Em 2008, um trabalho realizado com 25 pacientes adultos com neoplasia gástrica primária, atendidos na Fundação Centro de Controle Oncológico do Amazonas - FCECON, identificou que a farinha de mandioca era usada com bastante abundância e frequência, tais como 200g *per capita* a cada refeição, em 84% dos pacientes, sendo sugerido como um fator de risco ao desenvolvimento do câncer gástrico (PINTO, 2008).

Trabalhos coreanos comprovam que indivíduos que preferem uma dieta rica em sal tem maior risco de desenvolvimento de câncer gástrico. Essa ingestão de

alimentos salmourados aumentam também o risco de infecção pelo *H. pylori*, agravando, inclusive, a capacidade da bactéria em promover o câncer gástrico pela superexpressão do cagA (CHENG; LIN; TU; 2016).

Dos pacientes avaliados nesse estudo, 69,49% afirmavam consumo de alimentos salmourados, 40,68% de alimentos defumados, e 94,92% de alimentos regionais, principalmente consumo diário de farinha de mandioca. Esses dados favorecem a correlação dos hábitos sociais e alimentares ao risco de desenvolvimento de câncer gástrico, mas trabalhos com formulários mais específicos e detalhados, envolvendo maior número de pacientes, devem ser realizados para confirmação desta hipótese.

Com relação à topografia da lesão gástrica, o local mais prevalente de câncer gástrico observado nos 59 pacientes avaliados foi a região distal do estômago (antro-pilórica), encontrada em 74,58% das endoscopias, assim como nos dados da literatura (BOSMAN, 2010). Os tipos de Borrmann mais comuns foram o III (45,76%) e o IV (37,29%). Quando os achados da classificação de Borrmann foram comparados aos achados tomográficos, 28% e 52,38%, dos pacientes com tipos III e IV, respectivamente, apresentavam doença localmente avançada. Realizando associação dos achados endoscópicos ao tipo de procedimento, 44,44% e 68,19%, dos pacientes com tipos III e IV de Borrmann, respectivamente, realizaram somente tratamento paliativo, por apresentar doença avançada. Esses achados apresentam valor de p significativo ($p=0,05$), relacionando o tipo de Borrmann IV à doença avançada, reduzindo possibilidade de tratamento curativo.

Em um estudo realizado por Li e colaboradores (2009), com 3.966 pacientes com câncer gástrico avançado, os autores observaram 233, 877, 2.334 e 517 casos de Borrmann tipos I, II, III e IV, respectivamente. As taxas de sobrevida em 5 anos dos tipos Borrmann I, II, III e IV foram 68,1, 67,5, 55,2 e 31,8%, respectivamente. Os autores concluíram que o tipo de Borrmann é um preditor simples e valioso para a avaliação do prognóstico do paciente com câncer gástrico. No presente estudo, as lesões do tipo Borrmann III e IV foram caracterizados como tumores mais agressivos, com invasão serosa (T3 e T4), comprometimento linfonodal, e maior frequência de metástase peritoneal. No estadiamento, os pacientes com Borrmann tipos III e IV apresentaram maior proporção de tumores no estadio IV.

Outro estudo, desenvolvido por Huang e colaboradores (2016), foi realizado com 1.622 pacientes, sendo 44 (2,71%) com Borrmann tipo I, 310 (19,11%) Borrmann

tipo II, 1107 (68,25%) Borrmann tipo III, e 135 (8,32%) Borrmann tipo IV. Os autores confirmaram que o tipo Borrmann tipo IV é um dos fatores prognósticos independentes para pacientes com câncer gástrico avançado que foram submetidos à ressecção cirúrgica. O prognóstico desses tumores foi homogêneo com o dos cânceres pT4b. Os autores sugerem que o tipo Borrmann tipo IV deve ser classificado como doença pT4b.

No presente trabalho, 28 pacientes foram submetidos à gastrectomia, dos quais em 26 o laudo histopatológico foi avaliado. Destes 23,08% apresentaram os tipos de Borrmann I e II, tipo III em 50,00% e tipo IV em 26,92%. Os tipos III e IV de Borrmann apresentaram maior agressividade tumoral com invasão da serosa (T3 e T4), metástase linfonodal e maior comprometimento de margens cirúrgicas, assim como demonstrado nos dados da literatura anteriormente referidos. Apesar dessas associações não terem sido estatisticamente significativas, os resultados de frequência desses dados são similares aos da literatura, nos quais a característica mais agressiva dos tipos III e IV de Borrmann foi evidenciada.

Mais de 90% dos pacientes com câncer gástrico apresentam o tipo histológico adenocarcinoma (CORREA, 2013). No presente estudo, todos os 59 pacientes apresentavam esse tipo histológico nas biópsias endoscópicas. A maioria das lesões era pouco diferenciada (G3), presente em 71,32% dos pacientes, sendo 54,99% desses com doença localmente avançada no estadio III. Estes resultados são semelhantes aos do estudo chinês realizado por Shen e colaboradores (2016), com um total de 1.562 pacientes, apresentando doença localmente avançada e com tumores pouco diferenciados.

Alguns achados histopatológicos, como tamanho do tumor, profundidade de invasão, metástase linfonodal, e tipo histológico são avaliados para determinar o prognóstico do doente com câncer gástrico (LI et al., 2009; YANG et al., 2013; HUANG et al., 2016). O grau de invasão determina a classificação do câncer gástrico como precoce ou avançado. Os tumores precoces são limitados à mucosa e submucosa, independentemente de metástase linfonodal (T1). Além dessas camadas (T2, T3 e T4), os tumores são classificados como avançados (CORREA, 2013; AMIN et al., 2017).

Quanto ao grau de invasão à parede gástrica (T), 23,08% apresentavam lesões T3, e 69,24%, lesões T4. Metástase linfonodal (N) foi identificada em 73,05% dos 26 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica. A respeito da infiltração vascular e

perineural, em 88,46% foi identificado comprometimento vascular, mas somente 34,62% apresentavam comprometimento perineural. Metástase hepática não foi identificada em nenhum destes 26 pacientes, e apenas 2 apresentavam carcinomatose peritoneal. Em um estudo japonês realizado em 2014, com 254 pacientes tratados entre 1999 e 2009 por câncer gástrico, os autores concluem que profundidade de invasão (T), estadiamento, metástase linfonodal, tamanho do tumor, e invasão linfovascular e perineural foram todos significativamente associados com uma pior taxa de sobrevida livre de doença e sobrevida global na análise univariada (OH et al., 2014).

As margens de ressecção positivas para câncer gástrico potencialmente curativo estão associadas a prognóstico ruim. Neste trabalho, as margens cirúrgicas estavam comprometidas em 50% (13/26) das ressecções cirúrgicas, sendo 30,76% (8/26), 11,54% (3/26), 7,69% (2/26), o comprometimento das margens distal, radial, e proximal, respectivamente. Shen e colaboradores (2006) revisaram retrospectivamente pacientes com tumores do tipo adenocarcinoma de cárdia, Siewert tipo II ou III, submetidos à gastrectomia total D2, com intenção curativa entre 1995 e 2000. Dos 191 pacientes, 16 (8,4%) tiveram comprometimento da margem proximal. Nesses pacientes com margens positivas, a sobrevida foi inferior aos pacientes com ressecção R0 (33,9 meses contra 62,4 meses, $P < 0,001$). Em outro estudo, com 2.269 pacientes submetidos à ressecção R0 por câncer gástrico, 110 (4,8%) pacientes apresentaram margem positiva. Estas foram associadas com piores resultados para tumores menos invasivos (T1 ou T2), envolvimento nodal limitado (N0 ou N1) e estágio precoce (estádios I ou II). Os autores sugerem que as margens negativas são mais importantes quando se trata de tumor de estágio inferior, quando comparados aos tumores avançados (SUN et al., 2009).

No trabalho de Oh e colaboradores (2014), em uma amostra de 254 pacientes com câncer gástrico, 27 casos (10,6%) apresentaram HER2 positivo por IHC ou SISH. A superexpressão de HER2 foi associada à idade maior que 70 anos ($P = 0,006$), tumor bem ou moderadamente diferenciado (G1 ou G2) ($P = 0,001$) e tipo intestinal de Lauren ($P = 0,002$). Uma análise sistemática realizada com 12.749 pacientes, associando HER2 ao câncer gástrico, demonstrou que HER2 estava associado a um pior prognóstico e a características clínico-patológicas, como invasão serosa, metástases linfonodais e metástases à distância. Mostrou-se também uma clara

tendência para um potencial prognóstico negativo no câncer gástrico (JORGENSEN; HERSOM; 2012).

A positividade de HER2 em 37 amostras analisadas por IHQ foi de 8,11% (3/37), nesse estudo. Destas amostras, 26 eram provenientes de ressecção gástrica, sendo todas essas amostras pesquisadas em duplicata, entre as quais estavam os três pacientes com resultado positivo. O trabalho realizado por Ge e colaboradores (2015), comparando o uso de um único bloco de parafina *versus* o uso de dois blocos de parafina para a pesquisa de HER2, concluiu que o uso de blocos de parafina em duplicata pode aumentar a sensibilidade, reduzindo a taxa de falsos negativos nos pacientes com câncer gástrico. A frequência de HER2 foi de 15,1% e 17,6%, no grupo de um único bloco e dois blocos, respectivamente (GE et al., 2015). Um estudo britânico pesquisou a proteína HER2 por FISH e IHC em 72 lesões secundárias de adenocarcinoma gástrico e nos tumores primários correspondentes. Houve concordância de 98,5% entre os dois métodos avaliados, tanto em tumores primários, quanto em metastáticos (BOZZETTI et al., 2011).

Existem pelo menos cinco trabalhos brasileiros publicados a respeito da associação entre HER2 e câncer gástrico. Em 2005, Begnami e colaboradores (BEGNAMI et al., 2005) realizaram o primeiro estudo no Brasil pesquisando a associação de HER2 ao câncer gástrico. Foram selecionados 482 casos de carcinomas gástricos submetidos à gastrectomia no período de 1988 a 1998, no Hospital do Câncer A. C. Camargo. A pesquisa de HER2 obteve positividade de 12%, utilizando a técnica de *tissue microarray* (TMA), utilizando anticorpo c-erb-B2 policlonal (1:500, Dako), com padronização de interpretação para o câncer de mama, na qual resultados 2+ e 3+ eram considerados positivos, diferente do que é proposto atualmente pelos critérios de Hofmann (HOFMANN et al., 2008).

Em 2013, um grupo brasileiro do Hospital do Câncer de Barretos, realizou uma análise comparativa de três anticorpos anti-HER2 (HercepTest, 4B5 e SP3) usando a técnica de TMA, em 199 blocos de parafina de adenocarcinomas gástricos, produtos de gastrectomias, processados no período de 2004 a 2008. A heterogeneidade intratumoral da expressão de HER2 foi observada com todos os anticorpos. Expressão positiva de HER2 foi observada em 23 casos (11,6%) usando o anticorpo 4B5, em 18 casos (9,1%) utilizando o anticorpo SP3 e em 10 casos (5,1%) usando o anticorpo HercepTest (ABRAHAO-MACHADO et al., 2013). No presente estudo, foi utilizado o kit com anticorpo 4B5, o mais sensível de acordo com o trabalho de

Abraham-Machado e colaboradores (2013), obtendo-se positividade semelhante a relatada pelos mesmos, de 11,54% nas amostras provenientes de gastrectomias.

Em 2015, o grupo do Rio Grande do Sul, utilizando metodologia atual por IHQ com amostras representativas de espécimes gástricos e critérios de Hofmann, pesquisou o HER2 em 48 amostras, retrospectivamente, utilizando o kit da Dako, encontrando positividade em 14,6% (DE CARLI et al., 2015). Um grupo de Minas Gerais, em 2015, estudou 124 produtos de gastrectomia, no período de 2007 a 2011, utilizando o anticorpo 4B5, encontrando positividade de HER2 em 10,5%.

O trabalho brasileiro mais recente relatando a frequência de HER2 em adenocarcinomas gástricos e de junção esôfago-gástrica (JEG) foi publicado em 2016, pelo grupo da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP (AGUIAR JUNIOR; ARTIGIANI NETO; FORONES, 2016). Os autores descrevem um estudo retrospectivo, com amostras processadas entre 2011 e 2015, com pesquisa de HER2 por IHQ, utilizando o anticorpo c-erb-B2 (SP3), em 32 espécimes oriundos de biópsias endoscópicas de pacientes com doença metastática. Cinco (16%) pacientes foram positivos.

Diferente dos trabalhos brasileiros citados, todos realizados nas regiões sul e sudeste do Brasil, o presente estudo foi de caráter prospectivo, durante 15 meses, no qual 37 pacientes com adenocarcinoma gástrico foram pesquisados para a avaliação da superexpressão de HER2, por IHQ. A frequência de HER2 nas amostras dos 26 pacientes submetidos à ressecção gástrica, utilizando-se dois blocos de parafina, kit com anticorpo 4B5, e interpretação de acordo com os critérios de Hofmann (HOFMANN et al., 2008), foi de 11,54%, resultado semelhante ao ilustrado na literatura. Quando consideradas todas as amostras testadas, provenientes de gastrectomia ou não, esta frequência foi menor, de 8,11%.

A tabela 8 ilustra a relação dos trabalhos brasileiros publicados na literatura sobre a expressão de HER2 no câncer gástrico.

Embora este estudo possua limitações, sendo a principal o número restrito de pacientes, considera-se que os resultados obtidos são relevantes, visto que não há outro trabalho publicado a respeito do perfil epidemiológico de pacientes com câncer gástrico na região Norte associado à expressão de HER2. Com o advento das terapias-alvo, faz-se necessário maiores estudos a respeito do tema, com o objetivo de identificar pacientes que podem se beneficiar com a utilização de drogas como o trastuzumab. Além deste benefício aos pacientes, é necessário verificar a frequência

de expressão de oncogenes, como o HER2, na gênese do carcinoma gástrico em uma região onde essa neoplasia ocupa a 2ª e a 4ª colocações de maiores frequências de câncer (exceto lesões cutâneas), em homens e mulheres, respectivamente (INCA, 2016).

Tabela 8 – Relação dos trabalhos brasileiros publicados na literatura sobre a expressão de HER2 no câncer gástrico.

Autor	Ano	Técnica	Holfmann	Intervalo	n	Anticorpo	Material	Taxa (%)
Begnami et al.	2005	TMA	Não	1988-1998	482	Dako	Gastrectomia	12
Abrahão-Machado et al.	2013	TMA	Sim	2004-2008	199	4B5/ SP3/ Hercep Test	Gastrectomia	11,6 / 9,1 / 5,1
De Carli et al.	2015	WT	Sim	Retrospectivo	48	Dako	Gastrectomia	14,60
Laboissiere et al.	2015	WT	Sim	2007-2011	124	4B5	Gastrectomia	10,50
Aguiar Jr; Artigiani Neto Martins et al. (a ser publicado)	2016	WT	Sim	2011-2015	32	SP3	Bx endoscópica	16
	2017	WT	Sim	2016-2017	26	4B5	Gastrectomia	11,54

LEGENDA: %= porcentagem; n= frequência; TMA = *tissue microarray*; WT = *whole tissue*; Bx = biópsia.

8 CONCLUSÃO

Na amostra populacional estudada, composta por pacientes com adenocarcinoma gástrico em atendimento em dois centros de referência na cidade de Manaus-AM, observou-se que esta neoplasia tende a ser mais prevalente em pessoas do sexo masculino, com idade superior a 50 anos.

A sintomatologia foi inespecífica, e os pacientes referiram mais frequentemente dispepsia, plenitude pós-prandial e perda ponderal.

Nos estágios mais avançados, pôde-se observar a presença de massa abdominal no momento do diagnóstico.

O tempo de evolução da doença até o diagnóstico variou de 2 a 12 meses, sendo mais frequentemente relatado o período de 2 a 6 meses.

Observou-se também associação entre o consumo de álcool e tabaco, de dieta rica em alimentos salmoados e defumados. A ingestão diária de farinha de mandioca pode estar associada à etiologia do câncer gástrico, mas trabalhos mais específicos devem ser realizados.

Tumores da região antro-pilórica foram os mais frequentemente relatados nos exames endoscópicos, assim como os tipos III e IV de Borrmann.

Os tipos III e IV de Borrmann apresentaram sinais de maior agressividade tumoral com invasão da serosa (T3 e T4), metástase linfonodal e maior comprometimento de margens cirúrgicas, caracterizando lesões de pior prognóstico. A grande maioria dos pacientes (66,10%) apresentavam doença avançada com estadiamento IV.

A superexpressão de HER2 obteve positividade de 11,54% nas amostras de gastrectomias, sendo mais frequente nos pacientes do sexo masculino, do tipo intestinal de Lauren, na topografia antro-pilórica, com idade superior a 65 anos, com presença de metástase linfonodal, e com estadiamento avançado.

São necessários estudos com número maior de pacientes com câncer gástrico a fim de que o perfil epidemiológico e a expressão de HER2 sejam melhor dimensionados nestes indivíduos. No entanto, as informações obtidas pelas análises descritivas são relevantes para o desenvolvimento de pesquisas futuras, com o propósito de melhorar o tratamento e a sobrevida dos pacientes com câncer gástrico, assim como no entendimento dos fatores locais relacionados à carcinogênese.

REFERÊNCIAS

ABRAHAO-MACHADO, L. F. et al. HER2 in gastric cancer: comparative analysis of three different antibodies using whole-tissue sections and tissue microarrays. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 19, n. 38, p. 6438, 2013.

ABRAHAO-MACHADO, L. F.; SCAPULATEMPO-NETO, C. HER2 testing in gastric cancer: An update. **World Journal of gastroenterology**, v. 22, n. 19, p. 4619, 2016.

AGUIAR JUNIOR, P.N; ARTIGIANI NETO, R.; FORONES, N.M. HER2 expression as a prognostic factor in metastatic gastric cancer. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 53, n. 2, p. 62-67, 2016.

AIZAWA, M. et al. Evaluation of HER2-based biology in 1,006 cases of gastric cancer in a Japanese population. **Gastric Cancer**, v. 17, n. 1, p. 34-42, 2014.

AMATO, M. et al. HER2 Status in Gastric Cancer: Comparison between Primary and Distant Metastatic Disease. **Pathology & Oncology Research**, p. 1-7, 2016.

AMIN, M. B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, ed. 8, Springer, 2017.

BACCHI, C.E. et al. **Manual de Padronização de laudos - Sociedade Brasileira de Patologia**, ed. 4, São Paulo: Manole, 2014.

BANG, Y. 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.

BARTLEY, A. N. et al. Template for reporting results of HER2 (ERBB2) biomarker testing of specimens from patients with adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 139, n. 5, p. 618-620, 2015.

BLAKELY, A. M.; MINER, T. J. Surgical considerations in the treatment of gastric cancer. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 42, n. 2, p. 337-357, 2013.

BEGNAMI, M. D. et al. Expressão imunoistoquímica de c-erb-B2 e p53 em carcinomas gástricos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 4, p. 279-86, 2005.

BORGES, B. N et al. Promoter polymorphisms and methylation of E-cadherin (CDH1) and KIT in gastric cancer patients from northern Brazil. **Anticancer research**, v. 30, n. 6, p. 2225-2233, 2010.

BOSMAN, F. T. et al. WHO classification of tumours of the digestive system. **World Health Organization**, ed. 4, 2010.

BOZZETTI, C. et al. Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma. **British journal of cancer**, v. 104, n. 9, p. 1372, 2011.

CAI, M. et al. Environmental factors, seven GWAS-identified susceptibility loci, and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population. **Cancer Medicine**, v. 6, n. 3, p. 708-720, 2017.

CHENG, X. J.; LIN, J. C.; TU, S. P. Etiology and prevention of gastric cancer. **Gastrointestinal tumors**, v. 3, n. 1, p. 25-36, 2016.

CHOI, Y.J.; KIM, N. Gastric cancer and family history. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 31, n. 6, p. 1042, 2016.

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**, v. 130, n. 12, p. 2845-2856, 2012.

CORREA, P. Gastric cancer: overview. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 42, n. 2, p. 211-217, 2013.

CORSO, S.; GIORDANO, S. How Can Gastric Cancer Molecular Profiling Guide Future Therapies? **Trends in molecular medicine**, v. 22, n. 7, p. 534-544, 2016.

DE CARLI, D. E. et al. Immunohistochemical expression of HER2 in adenocarcinoma of the stomach. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 52, n. 2, p. 152-155, 2015

DE MARTEL, C.; FORMAN, D.; PLUMMER, M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 42, n. 2, p. 219-240, 2013.

DE MESTIER, L. et al. Recent insights in the therapeutic management of patients with gastric cancer. **Digestive and Liver Disease**, v. 48, n. 9, p. 984-994, 2016.

FATIH, A. et al. Should every region use the same gastric cancer scanning and treatment approaches? Let's reconsider: a northeastern turkey example. **BMC Gastroenterology**, v. 16, n. 1, p. 120, 2016.

FCECON - Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas. Relatório de Gestão 2014. Manaus: **FCECON**, 2015. Disponível em: <http://www.fcecon.am.gov.br/wp-content/uploads/2014/08/Relatorio-2014.pdf>. Acesso em 27 Mar 2017.

FERRO, A. et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. **European Journal of Cancer**, v. 50, n. 7, p. 1330-1344, 2014.

GARCIA, I. et al. Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. **Annals of surgical oncology**, v. 10, n. 3, p. 234-241, 2003.

GE, X. et al. Clinical significance of assessing HER2/neu expression in gastric cancer with dual tumor tissue paraffin blocks. **Human Pathology**, v. 46, n. 6, p. 850-857, 2015.

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, 2014.

GRAVALOS, C.; JIMENO, A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. **Annals of Oncology**, v. 19, n. 9, p. 1523-1529, 2008.

HARARI, P. M.; ALLEN, G. W.; BONNER, J. A. Biology of interactions: anti-epidermal growth factor receptor agents. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 26, p. 4057-4065, 2007.

HOFMANN, M. et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. **Histopathology**, v. 52, n. 7, p. 797-805, 2008.

HUANG, J. et al. Borrmann type IV gastric cancer should be classified as pT4b disease. **Journal of Surgical Research**, v. 203, n. 2, p. 258-267, 2016.

HYNES, N. E.; LANE, H. A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. **Nature Reviews Cancer**, v. 5, n. 5, p. 341-354, 2005.

ILSON, D. H. Current Progress in the Adjuvant Treatment of Gastric Cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 26, p. 225-239, 2017.

INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Incidência do Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2014. Rio de Janeiro. Disponível <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>. Acesso em: 18 Out 2016.

JGCA – JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. **Gastric cancer**, v. 14, n. 2, p. 101-112, 2011.

JIANG, H. et al. Impact of HER2 expression on outcome in gastric cancer patients with liver metastasis. **Clinical and Translational Oncology**, p. 1-7, 2017.

JORGENSEN, J.T.; HERSOM, M. HER2 as a prognostic marker in gastric cancer-a systematic analysis of data from the literature. **Journal Cancer**, v. 3, p. 137-144, 2012.

KODERA, Y. The current state of stomach cancer surgery in the world. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 46, n. 11, p. 1062-1071, 2016.

LI, C. et al. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. **Oncology**, v. 77, n. 3-4, p. 197-204, 2009.

LEE, S. et al. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. **Journal of epidemiology**, v. 13, n. 3, p. 162-168, 2003.

LESTER, S. C. Manual of Surgical Pathology, 3ª Ed., Philadelphia: Elsevier, 2010.

LORDICK, F.; TERASHIMA, M. Gastric cancer adjuvant therapy. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 30, n. 4, p. 581-591, 2016.

LORDICK, F. et al. HER2 testing in gastric cancer: results of a German expert meeting. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, p. 1-7, 2017.

MAKRIS, E. A.; POULTSIDES, G. A. Surgical Considerations in the Management of Gastric Adenocarcinoma. **Surgical Clinics of North America**, v. 97, n. 2, p. 295-316, 2017.

MARANO, L.; ROVIELLO, F. The distinctive nature of HER2-positive gastric cancers. **European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, v. 41, n. 3, p. 271, 2015.

MARON, S. B.; CATENACCI, D. V. T. Novel Targeted Therapies for Esophagogastric Cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 293-312, 2017.

MATSUOKA, T.; YASHIRO, M. Recent advances in the HER2 targeted therapy of gastric cancer. **World Journal of Clinical Cases: WJCC**, v. 3, n. 1, p. 42, 2015.

MATSUSAKA, S. et al. Clinicopathological factors associated with HER2 status in gastric cancer: results from a prospective multicenter observational cohort study in a Japanese population (JFMC44-1101). **Gastric Cancer**, p. 1-13, 2015.

MIHMANLI, M. et al. Recent developments and innovations in gastric cancer. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 17, p. 4307, 2016.

MOCELLIN, S.; NITTI, D. Lymphadenectomy extent and survival of patients with gastric carcinoma: A systematic review and meta-analysis of time-to-event data from randomized trials. **Cancer treatment reviews**, v. 41, n. 5, p. 448-454, 2015.

NAGARAJA, V.; ESLICK, G. D. HER2 expression in gastric and oesophageal cancer: a meta-analytic review. **Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 6, n. 2, p. 143, 2015.

OH, H. S. et al. Prognostic implications of EGFR and HER-2 alteration assessed by immunohistochemistry and silver in situ hybridization in gastric cancer patients following curative resection. **Gastric Cancer**, v. 17, n. 3, p. 402-411, 2014.

PENG, Z. et al. HER2 discordance between paired primary gastric cancer and metastasis: a meta-analysis. **Chinese Journal of Cancer Research**, v. 27, n. 2, p. 163, 2015.

PINTO, N. L. Avaliação do consumo alimentar e dos fatores de risco e proteção dos portadores de câncer gástrico atendidos na fundação centro de controle de oncologia do estado do Amazonas. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências de Alimentos) – Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos da Universidade Federal do

Amazonas. Disponível <http://tede.ufam.edu.br/bitstream/tede/3714/1/NINA%20LAREDO%20PINTO.pdf>. Acesso em: 22 Out 2017.

RAJAGOPAL, I. et al. HER2 Expression in Gastric and Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinomas. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 9, n. 3, p. EC06, 2015.

RESENDE, A. L. S.; KOIFMAN, S.; MATTOS, I. E. Dieta e câncer gástrico: aspectos históricos associados ao padrão de consumo alimentar no Estado do Pará. **Rev. nutr**, p. 511-519, 2006.

RÜSCHOFF, J. et al. HER2 diagnostics in gastric cancer—guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. **Virchows Archiv**, v. 457, n. 3, p. 299-307, 2010.

RÜSCHOFF, J. et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. **Modern Pathology**, v. 25, n. 5, p. 637, 2012.

SIERRA, M. S. et al. Stomach cancer burden in Central and South America. **Cancer Epidemiology**, v. 44, p. S62-S73, 2016.

SIEWERT, J. R.; STEIN, H. J. Classification of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. **British journal of surgery**, v. 85, n. 11, p. 1457-1459, 1998.

SHEN, G. S. et al. Association of HER2 status with prognosis in gastric cancer patients undergoing R0 resection: A large-scale multicenter study in China. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 23, p. 5406, 2016.

SHEN, J. G. et al. Influence of a microscopic positive proximal margin in the treatment of gastric adenocarcinoma of the cardia. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 12, n. 24, p. 3883, 2006.

SUN, Z. et al. Prognostic significance of microscopic positive margins for gastric cancer patients with potentially curative resection. **Annals of surgical oncology**, v. 16, n. 11, p. 3028, 2009.

TANG, L. H. et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Stomach. **College of American Pathologists (CAP)**, 2014.

TARAZONA, N. et al. Personalised Treatment in Gastric Cancer: Myth or Reality? **Current oncology reports**, v. 18, n. 7, p. 1-10, 2016.

VAN CUTSEM, E. et al. Gastric cancer. **The Lancet**, v. 388, n. 10060, p. 1-11, 2016.

WANG, C. W.; FANG, X. H. The role of targeted agents in the treatment of advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 20, n. 9, p. 1725-1732, 2016.

WARNEKE, V. S. et al. Her2/neu testing in gastric cancer: evaluating the risk of sampling errors. **Annals of oncology**, v. 24, n. 3, p. 725-733, 2013.

WONG, J.; JACKSON, P. Gastric cancer surgery: an American perspective on the current options and standards. **Current treatment options in oncology**, v. 12, n. 1, p. 72-84, 2011.

YANG, B. et al. Discussion of modifying stage IV gastric cancer based on Borrmann classification. **Tumor Biology**, v. 34, n. 3, p. 1485-1491, 2013.

YU, D. et al.. Oncogenic HER2 fusions in gastric cancer. **Journal of Translational Medicine**, v. 13, n. 1, p. 116, 2015.

ZABALETA, J. Multifactorial etiology of gastric cancer. **Cancer Epigenetics: Methods and Protocols**, p. 411-435, 2012.

ZILBERSTEIN, B. et al. Brazilian consensus in gastric cancer: guidelines for gastric cancer in Brazil. ABCD. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 26, n. 1, p. 2-6, 2013.



APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Página 1 de 2

Convidamos o (a) Sr (a) para participar da pesquisa “PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E EXPRESSÃO DE MARCADORES TECIDUAIS EM PACIENTES COM CARCINOMA GÁSTRICO ATENDIDOS EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE MANAUS-AM”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto, Gerson Nakajima e Ticiane Martins, os quais pretendem caracterizar o perfil epidemiológico e a expressão de marcadores teciduais em pacientes com carcinoma gástrico atendidos no Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) e na Fundação Centro de Controle de Oncologia (FCECON).

Sua participação é voluntária e se dará por meio de uma entrevista para preenchimento de um formulário no qual estão incluídas informações pessoais gerais, hábitos alimentares e sociais, sintomatologia, achados endoscópicos e tomográficos, e de procedimento cirúrgico, quando este tiver ou vier a ser realizado. A sua participação neste projeto nos autoriza a ter acesso a dados existentes em seu prontuário. Além do acesso ao prontuário, sua participação nesta pesquisa também nos autoriza a ter acesso às amostras teciduais que estejam relacionadas ao diagnóstico de carcinoma gástrico, como a amostra coletada durante a endoscopia digestiva alta e/ou mesmo proveniente de cirurgia já realizada.

Esta(s) amostra(s) de tecido será(ão) resgatada(s) do laboratório onde foi(ram) inicialmente analisada(s) e levadas(s) para o Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas, localizado na Rua Afonso Pena, 1053 - Praça 14 de Janeiro, Manaus - AM, CEP 69020-160, telefone (92) 3305-4721, caso não tenha sido este o Laboratório que realizou esta análise. No Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas este material resgatado será submetido à revisão e à seleção de bloco(s) tecidual(is) (se houver mais de um) para realização de análises complementares. Entre estas análises está a pesquisa da proteína HER2. Alguns estudos indicam que esta proteína e outros marcadores quando presentes nos tecidos estão relacionados com a ocorrência de carcinoma gástrico. E é importante saber qual o perfil dos pacientes que apresentam ou não estes marcadores, pois estas informações podem vir a resultar em alterações no tratamento destes pacientes. Desta forma, o material biológico selecionado para a pesquisa de marcadores será encaminhado a um laboratório de referência para pesquisa de HER2, como os laboratórios que participam do Programa Roche Testing (geralmente localizados no Estado de São Paulo).

Se o(a) sr(a) vier a ser submetido a cirurgia para tratamento do carcinoma gástrico, durante o tempo de duração deste projeto, o material que vier a ser retirado também será avaliado no Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas. Pequena parte deste material poderá ser retirado, ainda no centro cirúrgico, para ficar preservado em baixíssimas temperaturas (menos 80°C) e em meio de cultura de células. E o restante será fixado em formol e avaliado para fins de diagnóstico histopatológico.

As lâminas obtidas dos materiais da(s) biópsia(s) e os respectivos blocos teciduais parafinizados ficarão arquivados por tempo indeterminado no Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina da UFAM, e pertencem a(o) sr(a), podendo ser retirados a qualquer momento, caso haja solicitação escrita. Os resíduos das biópsias ficarão armazenados, quando existentes, por até 6 meses após a emissão do respectivo laudo.

Há a possibilidade de realizar futuras pesquisas com estes materiais arquivados. Todas as pesquisas futuras só poderão ser realizadas com estes materiais se forem submetidas a um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (sistema CEP/CONEP), e se o(a) sr(a) autorizar esta utilização:

- () estou de acordo com a utilização futura de meus materiais
- () quero ser consultado sobre a nova pesquisa
- () não quero ser consultado sobre a nova pesquisa
- () não estou de acordo com a utilização futura de meus materiais

O resultado obtido na pesquisa de HER2 será anexado a seu prontuário médico no Serviço em que você estiver sendo acompanhado (Hospital Universitário Getúlio Vargas ou Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas). Se houver avaliação de material proveniente de cirurgia que o(a) sr(a) tenha realizado durante este projeto e que tenha sido processada no Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina da UFAM, este resultado também será anexado ao seu prontuário.

Com a análise de todos os dados dos pacientes que aceitaram participar desta pesquisa espera-se caracterizar o perfil dos pacientes com carcinoma gástrico e verificar quais apresentam ou não a proteína HER2. Se você aceitar participar, estará contribuindo para que em nossa região haja informações sobre este tema, e para que pacientes com câncer gástrico se beneficiem com o resultado desta pesquisa, com a possível melhoria de tratamentos e de sobrevida.

O(a) Sr(a) não terá despesa e nem compensação financeira relacionada à sua participação nessa pesquisa. Tem garantida a disponibilidade de tratamento médico relacionado à doença ora em avaliação, e de indenização em caso de eventuais danos que sejam diretamente causados pelos procedimentos da pesquisa.

Os riscos relacionados à sua participação dizem respeito a possibilidade de extravio de material durante o transporte do mesmo para o(s) serviço(s) onde as análises serão realizadas, ou pode haver problemas no processamento das amostras, os quais serão minimizados de todas as formas possíveis. Caso aconteça qualquer uma destas situações, o(a) Sr(a) será imediatamente comunicado. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo.

Se depois de consentir em sua participação o(a) Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço Rua Afonso Pena, 1053, - Praca 14 de Janeiro, Manaus - AM, CEP 69020-160, telefones (92) 3305-4721 e (92) 3305-4950, ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFAM, na Rua Teresina, 495, Adrianópolis, Manaus-AM, telefone (92) 3305-1181, ramal 2004, ou pelos e-mails: cep.ufam@gmail.com e cep@ufam.edu.br.

Consentimento Pós-Informação

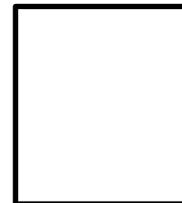
Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim, pelo pesquisador e pelo entrevistador, ficando uma via comigo e a outra com o pesquisador responsável e/ou com o entrevistador.

Data: ___/___/____

Assinatura do participante

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do Entrevistador



**Impressão do dedo polegar
caso não saiba assinar**

APÊNDICE B

Formulário de dados dos pacientes do projeto

“PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E EXPRESSÃO DE MARCADORES TECIDUAIS EM PACIENTES COM CARCINOMA GÁSTRICO ATENDIDOS EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE MANAUS-AM”.

Dados Pessoais:

Nome _____
 Idade _____ Sexo: M F Naturalidade _____
 Procedência _____
 Cor Branca Parda Negra Indígena Telefone _____
 Prontuário Médico: HUGV FECECON Número: _____
 Cartão Nacional SUS: _____
 Data de inclusão no projeto: ____/____/____

Queixa Principal:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> dispepsia | <input type="checkbox"/> náuseas e/ou vômitos |
| <input type="checkbox"/> plenitude pós prandial | <input type="checkbox"/> perda de peso _____(quantificar/tempo) |
| <input type="checkbox"/> disfagia | <input type="checkbox"/> massa palpável |

Tempo de evolução da doença:

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 mês | <input type="checkbox"/> 6-12 meses |
| <input type="checkbox"/> 2-6 meses | <input type="checkbox"/> > 12 meses |

Hábitos:

- Tabagismo - CT/dia: _____
 Consumo de álcool: tipo e volume/dia _____
 Consumo de alimentos salmourados. Especificar: _____
 Consumo de alimentos defumados. Especificar: _____
 Outros alimentos comuns à dieta (farinha, tucupi, assados). Especificar: _____

História Familiar de Câncer: não sim _____

Diagnóstico Endoscópico – Data: ____/____/____

- Classificação de Borrmann

- | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Borrmann 1 | <input type="checkbox"/> Borrmann 3 |
| <input type="checkbox"/> Borrmann 2 | <input type="checkbox"/> Borrmann 4 |

- Localização do tumor

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> antro-pilórica | <input type="checkbox"/> JEG |
| <input type="checkbox"/> corpo | <input type="checkbox"/> linite plástica |
| <input type="checkbox"/> fundo-cardia | |

Estadiamento Clínico-Tomográfico: _____

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> lesão restrita ao estômago | <input type="checkbox"/> lesões a distância |
| <input type="checkbox"/> lesão acomete órgãos adjacentes | <input type="checkbox"/> carcinomatose peritonal |
| <input type="checkbox"/> linfonodomegalias locoregionais | <input type="checkbox"/> ascite |

Procedimento cirúrgico realizado - Data: ____/____/____

- Gastrectomia Parcial Não realizado

Gastrectomia Total

Esôfago-gastrectomia

Derivação alimentar +

Biópsia

Open-closed + Biópsia

Diagnóstico

Histopatológico:

-

Classificação de Lauren

tipo difuso

tipo intestinal

tipo misto

- Diferenciação celular

- GX Não pode ser avaliado
 G1 Bem diferenciado
 G2 Moderadamente diferenciado
 G3 Pouco diferenciado
 G4 Indiferenciado

- Localização da lesão: JEG fundo corpo antro. **Maior diâmetro:** _____ cm.

- Invasão vascular: ausente presente

- Invasão perineural: ausente presente

- Margens cirúrgicas: livres de neoplasia

comprometida pela neoplasia. Especificar: _____

- Número de linfonodos dissecados: _____

Metástase linfonodal: ausente

presente (_____ de _____ linfonodos) extravasamento extracapsular

Líquido peritoneal coletado: não sim

Estadiamento TNM: _____

- IA
 IB
 IIA
 IIB
 IIIA
 IIIB
 IV

Helicobacter pylori: ausente presente

HER2: Resultado Imunoistoquímico

- 0 negativo
 1+ negativo
 2+ duvidoso
 3+ positivo
 indeterminado. Especificar: _____

HER2: Resultado FISH (para casos HER2 - 2+ pela IHQ)

- Negativo (sem amplificação)
 Positivo (com amplificação). Número de cópias: _____
 indeterminado. Especificar: _____

Outras análises realizadas: _____

ANEXO
PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E EXPRESSÃO DE MARCADORES TECIDUAIS EM PACIENTES COM CARCINOMA GÁSTRICO ATENDIDOS EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA NA CIDADE DE MANAUS-AM

Pesquisador: Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52217115.1.0000.5020

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina - UFAM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.453.032

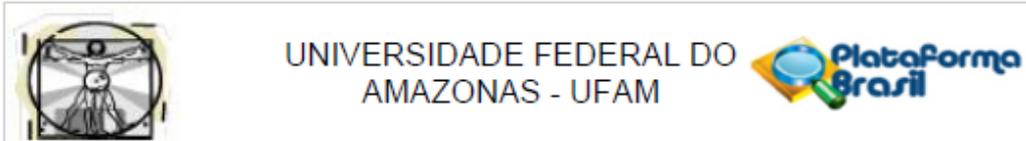
Apresentação do Projeto:

O câncer gástrico tem sido considerado a segunda causa de morbimortalidade por câncer no mundo e a quarta causa mais comum de tumores malignos diagnosticados anualmente. Na região Norte do Brasil, o câncer de estômago possui incidência superior quando comparada às outras regiões do país. Vários estudos sobre a proteína HER2 visam melhorar a sobrevida dos pacientes com câncer gástrico, principalmente nas formas avançadas, pois esta proteína atua como proto-oncogene e sua superexpressão está relacionada à transformação maligna. Desde o advento da terapia adjuvante para pacientes HER2 positivos para câncer de mama, o interesse pelo uso de trastuzumab, em pacientes de câncer gástrico tem aumentado. Porém, a falta de informações sobre o perfil dos pacientes para este e outros marcadores em estados da região Norte, incluindo o estado do Amazonas, dificulta ainda mais sua utilização. Assim, afirma-se a importância da realização de estudos sobre a expressão do HER2 e de outros marcadores teciduais relacionados à carcinogênese gástrica, como MYC e p53, devido aos índices de incidência regionais superarem os índices nacionais de câncer gástrico anualmente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Caracterizar o perfil epidemiológico e a expressão de marcadores teciduais, em pacientes com carcinoma gástrico atendidos em dois centros de referência na cidade de Manaus-

Endereço: Rua Teresina, 4950
Bairro: Adrianópolis **CEP:** 69.057-070
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3305-5130 **Fax:** (92)3305-5130 **E-mail:** cep@ufam.edu.br



Continuação do Parecer: 1.453.032

AM.

Objetivo Secundário:

- 1) Descrever o perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico endoscópico de carcinoma gástrico, submetidos ou não a gastrectomias radical ou paliativa por carcinoma gástrico, em dois centros de referência em Manaus-AM.
- 2) Verificar a presença de fatores de risco regionais alimentares para o desenvolvimento da neoplasia.
- 3) Quando for realizada gastrectomia, descrever os principais achados patológicos e fatores prognósticos, comparando-os com os resultados obtidos nos produtos de biópsias endoscópicas de mucosa gástrica.
- 4) Caracterizar o perfil de expressão de marcadores teciduais, como a proteína HER2, em carcinomas.

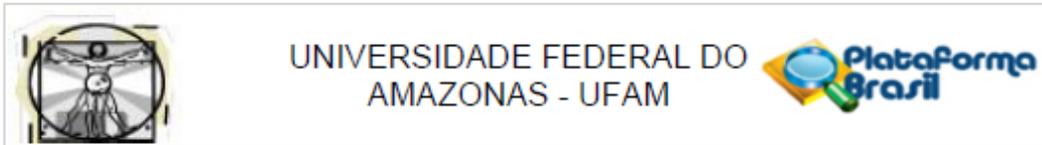
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios foram apresentados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Após o aceite em participar do projeto, cada paciente terá seus dados gerais e dados relacionados ao câncer gástrico preenchidos em questionário específico. A(s) lâmina(s) referente(s) ao diagnóstico de neoplasia gástrica será(ão) revisadas e o respectivo bloco de tecido parafinado será submetido às técnicas de verificação de expressão de HER2. Se os pacientes forem submetidos à ressecção cirúrgica, a peça operatória será processada para avaliação macro e microscópica, e seleção tecidual para pesquisa de marcadores, cujos resultados serão comparados ou complementarão os resultados obtidos na biópsia endoscópica. Para os que não forem submetidos à cirurgia, serão realizadas as etapas de preenchimento de formulário e revisão dos achados histológicos da biópsia com diagnóstico de carcinoma gástrico, e a pesquisa da expressão de HER2, conforme já referido. A pesquisa da expressão da proteína HER2 será feita por método imunistoquímico e/ou por hibridização in situ, em colaboração com o Programa Roche Testing, em laboratório de referência, sem ônus para os pacientes ou pesquisadores. Outros marcadores teciduais, como MYC e p53, poderão ser

Endereço: Rua Teresina, 4950	CEP: 69.057-070
Bairro: Adrianópolis	
UF: AM	Município: MANAUS
Telefone: (92)3305-5130	Fax: (92)3305-5130
	E-mail: cep@ufam.edu.br



Continuação do Parecer: 1.453.032

pesquisados, a depender da obtenção de financiamentos ou novas parcerias. Os dados serão analisados em ferramentas estatísticas, com a caracterização do perfil dos pacientes atendidos, correlacionados aos fatores prognósticos anátomo-patológicos e expressão da proteína HER2 e de outros marcadores testados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto: Adequada - assinada pela pesquisadora responsável e pelo representante da instituição proponente.

Orçamento: R\$ 12.693,00 - financiamento próprio.

Cronograma: Início 10/2015; Coleta de dados 01/2016 - 06/2017; Término 12/2017.

TCLE: Apresentado e adequado.

Instrumento para coleta de dados: apresentado e adequado.

Termos de anuência: apresentado anuência do departamento de patologia da Faculdade de Medicina, do HUGV e Fundação CECOM.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo de pesquisa na área da saúde, envolvendo seres humanos, pertencente ao grupo III, fora das áreas temáticas especiais. O mesmo foi reapresentado pela Profa. Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto da Faculdade de Medicina da UFAM. O protocolo esta completo e atende a Resolução 466/12 do CNS. Diante do expostos somos pela APROVAÇÃO. Salvo melhor juízo é o parecer.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_590349.pdf	25/02/2016 23:01:59		Aceito
Projeto Detalhado	CEPProjCAgastroVersao2_250216.	25/02/2016	TICIANE DA COSTA	Aceito

Endereço: Rua Teresina, 4950
 Bairro: Adrianópolis CEP: 69.057-070
 UF: AM Município: MANAUS
 Telefone: (92)3305-5130 Fax: (92)3305-5130 E-mail: cep@ufam.edu.br



Continuação do Parecer: 1.453.032

/ Brochura Investigador	docx	23:00:56	MARTINS	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	25/02/2016 22:55:49	TICIANE DA COSTA MARTINS	Aceito
Outros	SolicitacaoExclusao4oObjEspec.pdf	25/02/2016 22:31:33	Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	25/02/2016 17:57:57	TICIANE DA COSTA MARTINS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHUGV.pdf	25/02/2016 17:54:34	TICIANE DA COSTA MARTINS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaCECON.pdf	25/02/2016 17:53:56	TICIANE DA COSTA MARTINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	25/02/2016 17:49:42	TICIANE DA COSTA MARTINS	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	26/11/2015 20:43:27	TICIANE DA COSTA MARTINS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Institucional.pdf	26/11/2015 20:41:20	TICIANE DA COSTA MARTINS	Aceito
Outros	Formulario_ApendiceB.docx	26/11/2015 10:20:09	Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto	Aceito
Outros	CLattes_LucianaFujimoto.pdf	26/11/2015 10:15:54	Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anuencia_MameVasconcellos.pdf	26/11/2015 10:00:59	Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Decl_MaterialBiol_Repositorio.pdf	26/11/2015 09:59:22	Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Colaboradores.pdf	25/11/2015 16:47:15	TICIANE DA COSTA MARTINS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Teresina, 4950
 Bairro: Adrianópolis CEP: 69.057-070
 UF: AM Município: MANAUS
 Telefone: (92)3305-5130 Fax: (92)3305-5130 E-mail: cep@ufam.edu.br