

Ricardo Camillo de Almeida

**Adenocarcinoma do estômago : análise de aspectos
morfológicos e do perfil imuno-histoquímico de mucinas
dos tipos histológicos propostos na classificação da
Sociedade Brasileira de Patologia, 2005**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Patologia

Orientador: Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves

São Paulo

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
©reprodução autorizada pelo autor

Almeida, Ricardo Camillo de

Adenocarcinoma do estômago : análise de aspectos morfológicos e do perfil imuno-histoquímico de mucinas dos tipos histológicos propostos na classificação da Sociedade Brasileira de Patologia, 2005 / Ricardo Camillo de Almeida. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Patologia.

Área de concentração: Patologia.

Orientador: Venâncio Avancini Ferreira Alves.

Descritores: 1.Neoplasias gástricas/classificação 2.Imunoistoquímica
3.Adenocarcinoma/patologia 4.Mucinas gástricas 5.Sociedades médicas/classificação

USP/FM/SBD-436/09

As dificuldades são o aço estrutural que entra na construção do caráter.

Carlos Drummond de Andrade

AGRADECIMENTOS

Agradeço acima de tudo a Deus por iluminar a todos os aqui mencionados, a mim e aos que o tem como “porto seguro”.

Agradeço especialmente a orientação dos Profs. Drs. Kiyoshi Iriya e Venâncio Avancini Ferreira Alves.

Ao primeiro pelo afeto, atenção e amizade solidificados em longas jornadas ao microscópio transmitindo um pouco do muito que sabe e orientando as bases desta tese.

Ao segundo ser a pedra fundamental na minha carreira de médico patologista tanto como patologista-“diagnosticista”, como e como patologista-pesquisador.

À ambos o meu mais profundo agradecimento pois parafraseando Sir. Isaac Newton: “Se fui mais longe foi porque subi em ombros de gigantes”.

Aos meus médicos oftalmologistas Dra. Rosa Graziano e Dr. Gustavo Grottone que me salvaram de perder a visão do olho esquerdo e me acompanham como médicos e amigos.

A minha família:

Dr. Nelson, meu pai e escudo; Dra. Rosangela, minha “mamãe” e fundamental no meu dia a dia; Meus irmãos mais novos: Denenê (Denis) e Vanenessa (Vanessa). A vocês o mais tenro abraço, pois sei que vocês são parte de mim e eu de vocês.

A minha namorada de sempre e agora noiva Priscília Gouvêa da Silva pelo amor, compreensão, companheirismo e ajuda cotidiana. A você tudo de mais especial por ter me aceito por tanto tempo e tanto mais.

Aos meus parceiros do Diagnos – Medicina Especializada LTDA em especial os meus dois braços, Priscylla A. Zilli e Simone Cristina Tavares da Silva, que desde o começo estiveram comigo e graças a Deus vamos crescendo juntos.

Ao profissional que se tornou amigo Démerson Polli, responsável pelas longas análises estatísticas, arrumações de tabelas, cálculos mirabolantes, explicações matemáticas, mas acima de tudo pela amizade construída no desenrolar dessas atividades.

Ao grupo do Laboratório de Investigação Médica 14 (LIM-14) da Faculdade de Medicina da USP - Alda Wakamatsu pelas primorosas reações imuno-histoquímicas; ao grande Kleber Simões do Espírito Santo pela amizade e ajuda na organização e viabilização dos TMAs; Rodrigo Réssio, Cinthya Cirqueira e Melissa Ratz do pela confecção dos TMAs;

A Anderson da Costa Lino Costa pela presteza em me ajudar num dos momentos mais cruciais, demonstrando companheirismo que só uma pessoa de grande coração poderia ter.

A todos que são do meu convívio, amigos e colegas, e não estão aqui nomeados, mas que com certeza escutaram lamúrias, desabafos e pedidos ao longo desses quatro anos, o meu muitíssimo obrigado.

Normalização adotada

Esta tese segue as seguintes normas em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver);

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Sumário

Lista de abreviaturas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Epidemiologia do câncer gástrico	2
1.1.1	Cenário geral.....	2
1.1.2	Fatores de risco.....	5
1.1.3	Epidemiologia Brasileira do adenocarcinoma gástrico	6
1.2	Caracterização do estômago normal	8
1.2.1	Macroscopia	8
1.2.2	Microscopia	8
1.2.3	Marcadores do produto das células gástricas	12
1.3	Caracterização dos adenocarcinomas gástricos.....	14
1.3.1	Macroscopia	15
1.3.2	Microscopia	16
1.3.3	Expressão de marcadores imuno-histoquímicos do epitélio gástrico e sua aplicação ao estudo dos adenocarcinomas gástricos	19
1.4	Teorias de etiogênese dos adenocarcinomas gástricos	20
1.4.1	Bases genéticas da histogênese	21
1.5	Motivação do estudo	23
2	OBJETIVOS.....	24
2.1	Objetivo geral.....	25
2.2	Objetivos específicos	25

3	MÉTODOS.....	26
3.1	Seleção dos casos	27
3.1.1	Critérios de inclusão	28
3.1.2	Critérios de exclusão	28
3.2	Revisão morfológica.....	29
3.2.1	Classificações.....	29
3.3	Análise de acometimento tumoral	34
3.3.1	Análise macroscópica.....	34
3.3.1.1	Localização	34
3.3.1.2	Aspecto.....	34
3.3.1.3	Nível de invasão	35
3.4	Micromatriz tecidual (Tissue microarray, TMA).....	36
3.5	Procedimento Imuno-histoquímico.....	37
3.6.1	Avaliação da expressão imuno-histoquímica.....	39
3.6	Avaliação estatística	40
3.7	Custeio.....	41
4	IMAGENS MORFOLÓGICAS E DE PERFIS IMUNO-HISTOQUÍMICOS ..	42
5	RESULTADOS	51
5.1	Distribuição dos casos segundo as classificações morfológicas.....	52
5.2	Distribuição dos casos conforme apresentação clínico-patológica.....	58
5.2.1	Tomando por base os tipos histológicos da classificação SBP2005.....	58
5.2.1.1	Gênero.....	58
5.2.1.2	Idade.....	59
5.2.1.3	Distribuição anatômica.....	60
5.2.1.4	Tamanho.....	61
5.2.1.5	Tipos macroscópicos	62
5.2.1.6	Estadiamento.....	63
5.2.2	Análise conjunta da distribuição da faixa etária, gênero e conforme padrões das classificações de Laurén e SBP2005	66

5.3	Perfil de mucinas conforme tipos histopatológicos.....	69
5.3.1	Mucinas de “padrão intestinal” (MUC 2 e CD10).....	69
5.3.1.1	MUC 2.....	69
5.3.1.2	CD10.....	71
5.3.2	Composição dos resultados obtidos com os dois marcadores “de padrão intestinal”	72
5.3.3	Mucinas de “padrão gástrico” (MUC 5AC e MUC 6).....	74
5.3.3.1	MUC5AC.....	74
5.3.3.2	MUC 6.....	76
5.3.3.3	Composição dos resultados obtidos com as duas mucinas “de padrão gástrico”	77
5.3.4	Análise multivariada do perfil de imuno-expressão dos diversos marcadores conforme os padrões morfológicos	79
5.3.4.1	Marcadores “intestinais”	80
5.3.4.2	Marcadores “gástricos”	81
6	DISCUSSÃO.....	84
6.1	Aspectos clínico-patológicos dos casos estudados e relações com o perfil morfo-imuno-histoquímico dos adenocarcinomas gástricos.....	85
6.1.1	Resultante da reanálise e dados do laudo.....	85
6.1.1.1	Aspectos Gerais.....	85
6.1.1.2	A Classificação de Laurén	86
6.1.1.3	Classificação proposta pela Sociedade Brasileira de Patologia, 2005	88
6.2	Imuno-expressão de mucinas e sua relação com os tipos histológicos da classificação SBP2005	94
6.3	Relações sobre etiogênese	100
7	CONCLUSÕES.....	104
8	ANEXOS.....	107
9	REFERÊNCIAS	130

Lista de Abreviaturas

AG	- Adenocarcinoma gástrico
AJCC	- <i>American Joint Comittee on Cancer</i>
BMDC	- Células derivadas da medula óssea (<i>Bone Marrow Derived Cells</i>)
CF	- Padrão corpo-fúndico
CP	- Padrão cárdio-pilórico
cm	- Centímetros
DAP	- Divisão de Anatomia-Patológica
D.P.	- desvio padrão da média
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
EUA	- Estados Unidos da América
FEM	- feminino
TGF	- Fator de crescimento tumoral (<i>Tumour Growing Factor</i>)
H2O2	- peróxido de hidrogênio
H⁺,K⁺-ATPase	- Sódio-potássio atepase
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
H/E	- Coloração de Hematoxilina e Eosina
HP	- <i>Helicobacter pylori</i>
IARC	- International Agency for Research on Cancer
IC95%	- Intervalo de confiança 95%
IPX	- imuno-histoquímica

INCA	- Instituto Nacional do Câncer
IUAC	- <i>International Union Against Cancer</i>
JGCA	- Japanese Gastric Cancer Association
L.I.	- limite inferior
L.S.	- limite superior
LIM-14	- Laboratório de Investigação Médica 14
M:F	- Proporção Masculino:Feminino
mm	- Milímetros
m²	- Metros quadrados
MASC	- masculino
MSI	- instabilidade de microssatélites (<i>microsatellite instability</i>)
OMS	- Organização Mundial de Saúde
p	- nível de significância estatística
PD	- padrão difuso
PG	- padrão gástrico
PGM	- padrão gástrico mucinoso
PGT	- padrão gástrico tubular
PI	- padrão intestinal
PPD	- padrão pouco diferenciado
SBP	- Sociedade Brasileira de Patologia
SI	- sem informação
TM	- Tipo macroscópico
T	- Estadiamento tumoral

Lista de Figuras

Figura 1: Incidência e mortalidade dos cânceres mais comuns no mundo. Adaptado de (Stewart. e Kleihues, 2003).....	3
Figura 2: Incidência média regional mundial anual de AG em homens por 100.000 habitantes. Adaptado de (Fenoglio-Preiser, Carneiro <i>et al.</i> , 2000)	4
Figura 3: Tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2008, na população brasileira, sem pele não melanoma	7
Figura 4: Representação esquemática da mucosa gástrica do tipo fúndico. Adaptado de (Owen, 2007)	9
Figura 5: Mucosa gástrica de padrão fúndico normal. H/E 5x. Detalhe ressaltando a região do colo glandular H/E 40x"	11
Figura 6: Mesma mucosa gástrica de foto 1 tendo sido realizado reação IPX para Ki-67 5x. Detalhe região de colo glandular com células positivas 40x	12
Figura 7: Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal.....	43
Figura 8: Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal.....	44
Figura 9: Adenocarcinoma tubular padrão gástrico.....	45
Figura 10: Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	46
Figura 11: Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico.....	47
Figura 12: Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico.....	48
Figura 13: Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	49

Lista de Tabelas

Tabela 1: Classificação histológica dos adenocarcinomas gástricos, SBP – 2002.....	17
Tabela 2: Classificação histológica dos adenocarcinomas gástricos, SBP2005.....	18
Tabela 3: Alterações genéticas descritas conforme classificação japonesa	22
Tabela 4: Classificação histológica dos adenocarcinomas gástricos, SBP2005 adaptada para esta tese	33
Tabela 5: Reações imuno-histoquímicas.....	38
Tabela 6: Distribuição das amostras segundo classificação da SBP2005.....	53
Tabela 7: Distribuição das amostras segundo padrões de SBP2005	54
Tabela 8: Combinações encontradas em tumores com dois tipos histológicos distintos	55
Tabela 9: Distribuição segundo classificação de Laurén	56
Tabela 10: Relação das classificações da SBP2005 e Laurén.....	57
Tabela 11: Distribuição por gênero dos AG segundo tipo SBP2005.....	58
Tabela 12: Distribuição por média etária dos AG segundo tipo SBP2005	59
Tabela 13: Distribuição anatômica das amostras de AG segundo tipo SBP2005	60
Tabela 14: Relação da SBP2005 com o tamanho.SBP2005	61
Tabela 15: Relação SBP2005 e o tipo macroscópico.....	63
Tabela 16: Relação entre estadiamento (T) e tipos da SBP2005	64
Tabela 17: Relação entre estadiamento e padrões da SBP2005	65
Tabela 18: Expressão de MUC 2 por tipos da SBP2005	70
Tabela 19: Expressão de MUC 2 por padrões da SBP2005.....	71
Tabela 20: Expressão de CD10 por tipos da SBP2005	72

Tabela 21: Relação das positivities dos marcadores intestinais (MUC2/CD10) e tipos da SBP2005.....	73
Tabela 22: Relação das positivities dos marcadores intestinais (MUC2/CD10) e padrões da SBP2005	74
Tabela 23: Expressão de MUC5AC por tipos da SBP2005	75
Tabela 24: Expressão de MUC 6 por tipos da SBP2005	76
Tabela 25: Expressão de MUC 6 por padrões da SBP2005.....	77
Tabela 26: Relação das positivities das mucinas gástricas (MUC5AC/MUC6) e tipos da SBP2005.....	78
Tabela 27: Relação das positivities das mucinas gástricas (MUC5AC/MUC6) e padrões da SBP2005	79
Tabela 28: Possibilidade de PGT frente PI mediante positividade dos marcadores intestinais (MUC2/CD10).....	80
Tabela 29: Possibilidade de PGM frente PI mediante positividade dos marcadores intestinais (MUC2/CD10).....	81
Tabela 30: Possibilidade de PGM frente PGT mediante positividade dos marcadores intestinais (MUC2/CD10).....	81
Tabela 31: Possibilidade de PGM frente PI mediante positividade das mucinas gástricas (MUC5AC/MUC6).....	82
Tabela 32: Possibilidade de PGM frente PGT mediante positividade das mucinas gástricas (MUC5AC/MUC6).....	82
Tabela 33: Possibilidade de PPD frente PGT mediante positividade das mucinas gástricas (MUC5AC/MUC6).....	83
Tabela 34: Possibilidade de PPD frente PGM mediante positividade das mucinas gástricas (MUC5AC/MUC6).....	83

RESUMO

Almeida RC. *Adenocarcinoma do estômago: análise de aspectos morfológicos e do perfil imuno-histoquímico de mucinas dos tipos histológicos propostos na classificação da Sociedade Brasileira de Patologia, 2005*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 137p.

Com objetivo de analisar criticamente os tipos histológicos propostos na classificação da Sociedade Brasileira de Patologia para o adenocarcinoma gástrico, estudamos os tipos histológicos e o perfil imuno-histoquímico de mucinas em 272 adenocarcinomas gástricos operados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A casuística pode ser dividida em 237 tumores únicos, 4 tumores múltiplos e 31 tumores com mais de um tipo histológico. Foram avaliados idade, gênero, localização, aspecto, estadiamento tumoral, padrões de expressão de mucinas intestinais pelos marcadores MUC2 e CD10 e gástricas por MUC5AC e MUC6. A coexistência de focos de padrão pouco diferenciado e de padrão gástrico em adenocarcinoma gástrico com mais de um aspecto e em casos com mais de um tumor e a ausência de tal concomitância com o padrão intestinal favorece sua compreensão como padrões independentes. As variáveis histológicas "favoráveis" predominaram nos adenocarcinomas gástricos de padrão intestinal, seguido dos de padrão tubular gástrico. Estes representam o cerne para estudos futuros por compreender o tipo túbulo-papilífero cujos aspectos clínicos se assemelham aos intestinais, o tipo tubular com expressão de mucina incomum e o tipo microtubular pela primeira vez individualizado, com aspectos morfológicos menos favoráveis e expressão imuno-histoquímica própria da mucosa gástrica. Os adenocarcinomas mucinosos mostraram marcante dicotomia quer nos aspectos clínico-morfológicos, quer no padrão de expressão de mucinas. Os dados indicam a necessidade de compreendê-los como entidades díspares. O tipo histológico foi detectado em casos com apresentação precoce, mas representa a maior fração daqueles avançados Borrmann IV exibindo predomínio de mucinas gástricas. O mucinoso mucinodular só foi detectado em estadios avançados e co-expressou mucinas de intestinais e gástricas. O padrão pouco diferenciado diferiu distinto dos demais tanto pelos dados clínico-morfológicos, como pela escassa expressão de mucinas.

Descritores: 1. Neoplasias gástricas/classificação 2. Imunoistoquímica
3. Adenocarcinoma/patologia 4. Mucinas gástricas 5. Sociedades médicas/classificação

SUMMARY

Almeida RC. *Adenocarcinoma of the stomach: analysis of morphological and immunohistochemical profile of mucin-type proposed histological classification of the Brazilian Society of Pathology, 2005.* (thesis). São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2009. 137p.

Aiming at a critical assessment of the histological types proposed at the classification of Brazilian Society of Pathology for gastric adenocarcinoma, we studied herein the histological and immunohistochemical profile of mucins in 272 gastric adenocarcinoma surgical samples from “Hospital das Clínicas” – University of São Paulo School of Medicine. The casuistic can be divided into 237 single tumors, 4 multiple tumors and 31 tumors with more than one histological type. We evaluated age, gender, tumor location and appearance, tumor staging, the expression patterns of intestinal mucins by the markers MUC2 and CD10 and for gastric tumor by MUC5AC and MUC6 markers. The coexistence of foci of poorly differentiated pattern and foci of gastric pattern in gastric adenocarcinoma with more than one pattern and in cases with more than one tumor and the absence of such concurrence with the intestinal pattern, lead to its understanding as independent patterns. “Favorable” histological variables prevailed in gastric adenocarcinomas of intestinal pattern, followed by the gastric tubular pattern. These represent the core for future studies to include: the tubulo-papillary type, whose clinical features resemble the intestinal types, the tubular type with uncharacteristic mucin expression and the microtubular type, individualized for the first time in the present study, with less favorable morphological aspects and immunohistochemical expression of the gastric mucosa itself. Mucinous adenocarcinomas have shown a striking dichotomy in both clinical and morphological aspects, as in the expression pattern of mucins. Data indicate the need to understand them as disparate entities. The mucocellular type (signet ring cells) was detected in cases found in early tumor stages, but includes the highest fraction of advanced tumors, Borrmann IV with predominant expression of gastric mucins. Muconodular type was only detected in advanced stages and co-expressed intestinal and gastric mucins. The poorly differentiated cases were frankly distinct from the other types, by both clinical and morphological data, and by the scarcity of mucin expression.

Descriptors: 1.Gastric neoplasia/classification 2.Immunohistochemistry
3.Adenocarcinoma/pathology 4.Gastric mucins 5.Medical societies/
clasification

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER GÁSTRICO

1.1.1 Cenário geral

O desenvolvimento de neoplasias envolve a perda do controle da homeostasia de proliferação, diferenciação e/ou morte das células. A neoplasia maligna mais comum tem como tecido de origem o epitélio (carcinoma), sendo estimado no mundo incidência de 10.1 milhões de casos, com mortalidade de 6.2 milhões e 22.4 milhões de pessoas vivendo com câncer no ano 2000 (Stewart. e Kleihues, 2003).

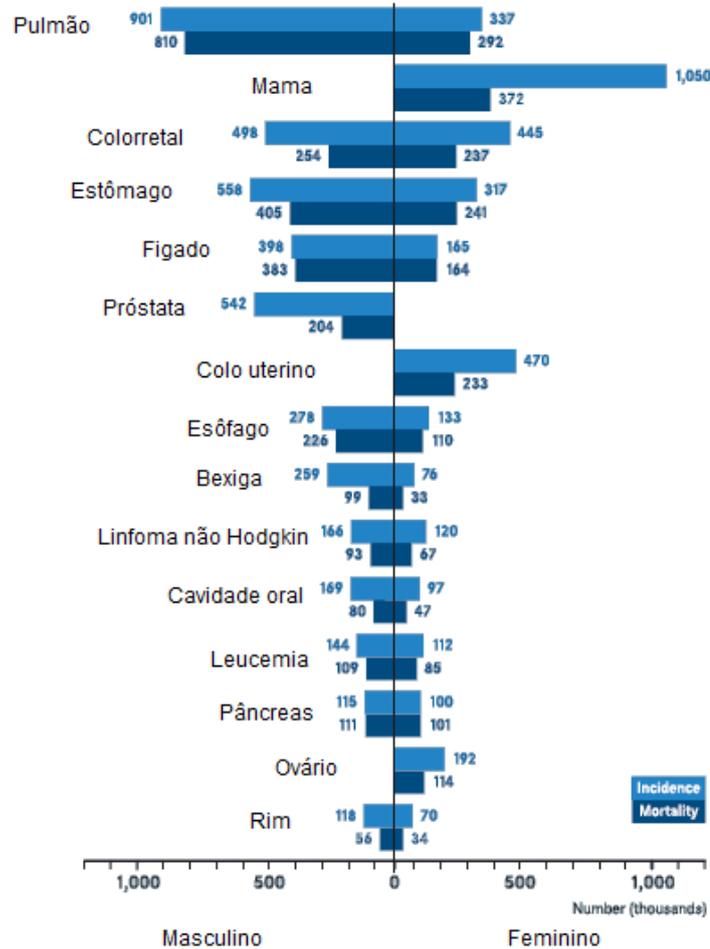


Figura 1: Incidência e mortalidade dos cânceres mais comuns no mundo. Adaptado de (Stewart. e Kleihues, 2003)

Em termos de incidência global de câncer, as neoplasias malignas mais freqüentes, excluindo-se as de pele não melanoma, em ordem decrescente, são as seguintes: Pulmão (12.3%); Mama (10.4%) e Colorretal (9.4%). A relação mortalidade / incidência demonstra o prognóstico da neoplasia e, adotando-se tal relação, os três mais letais são: Pulmão (17.8% das mortes por câncer), estômago (10.4%) e fígado (8.8%) (Stewart. e Kleihues, 2003).

Estima-se em 800.000 novos casos/ano e 650.000 mortes/ano de adenocarcinomas gástricos (AG), 60% dos quais em países em desenvolvimento com alta letalidade (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000), sendo que os casos avançados têm sobrevida menor que 30%. (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000; Stewart. e Kleihues, 2003; Takaishi, Okumura *et al.*, 2008).

A distribuição de incidências dos AG é distinta para cada parte do globo, principalmente, ao se separar países em desenvolvimento e desenvolvidos.

Observa-se incidência populacional de mais de 40/100.000 na Ásia e América do sul a menos de 15/100.000 em regiões da América do Norte.

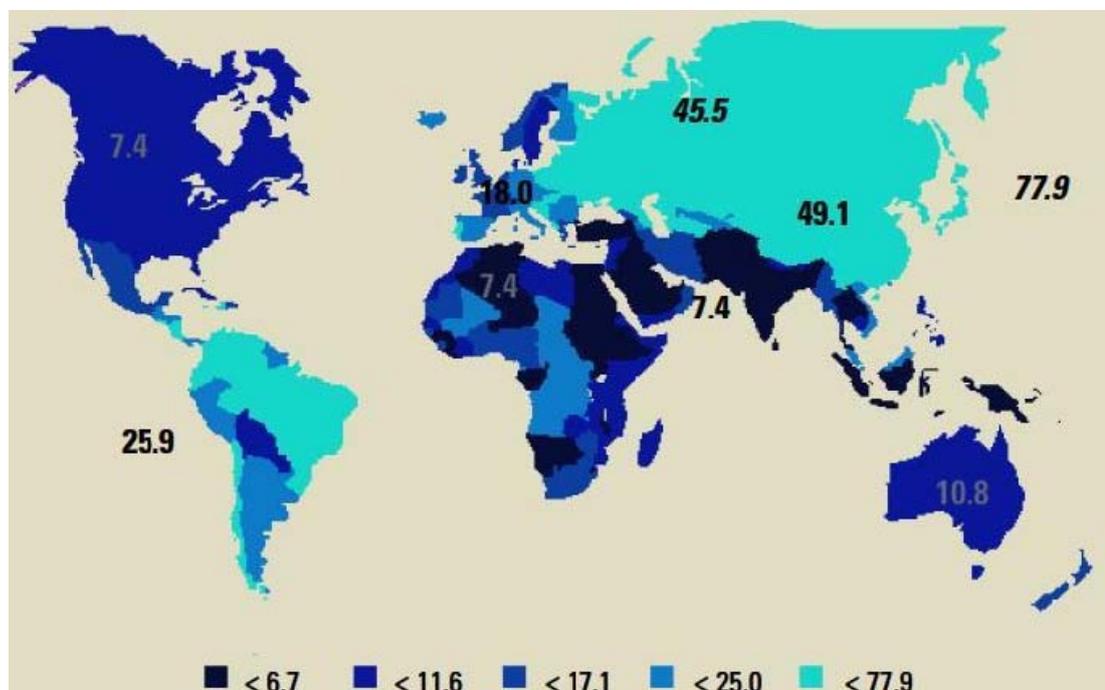


Figura 2: Incidência média regional mundial anual de AG em homens por 100.000 habitantes. Adaptado de (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000)

Baseado em Laurén, dados dos Estados Unidos (EUA) apontam para o decréscimo nos casos de adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal e relativo na incidência do tipo difuso ao longo dos últimos 30 anos, assim atingindo a proporção atual de um terço de todos os AG, naquele país (Komuro, Yashiro *et al.*, 2009).

Nas últimas décadas, a detecção precoce das neoplasias e seu tratamento curativo são os alvos para o incremento da sobrevida. Para tanto, métodos minimamente invasivos e de imagem tem sido continuamente aperfeiçoados e novas abordagens terapêuticas surgem especificando o tratamento baseando-se em critérios diagnósticos morfológicos discriminantes, associados a aspectos moleculares.

Em relação a abordagem terapêutica, em detrimento de abordagens cirúrgicas com menor morbi-mortalidade e regimes quimioterápicos adjuvantes, a mortalidade permanece globalmente elevada conforme apresentado. Nesse contexto merece destaque a experiência japonesa de rastreio populacional com alta detecção de estadios precoces e taxas de sobrevida de 52 a 80% (Parkin, Bray *et al.*, 2005).

1.1.2 Fatores de risco

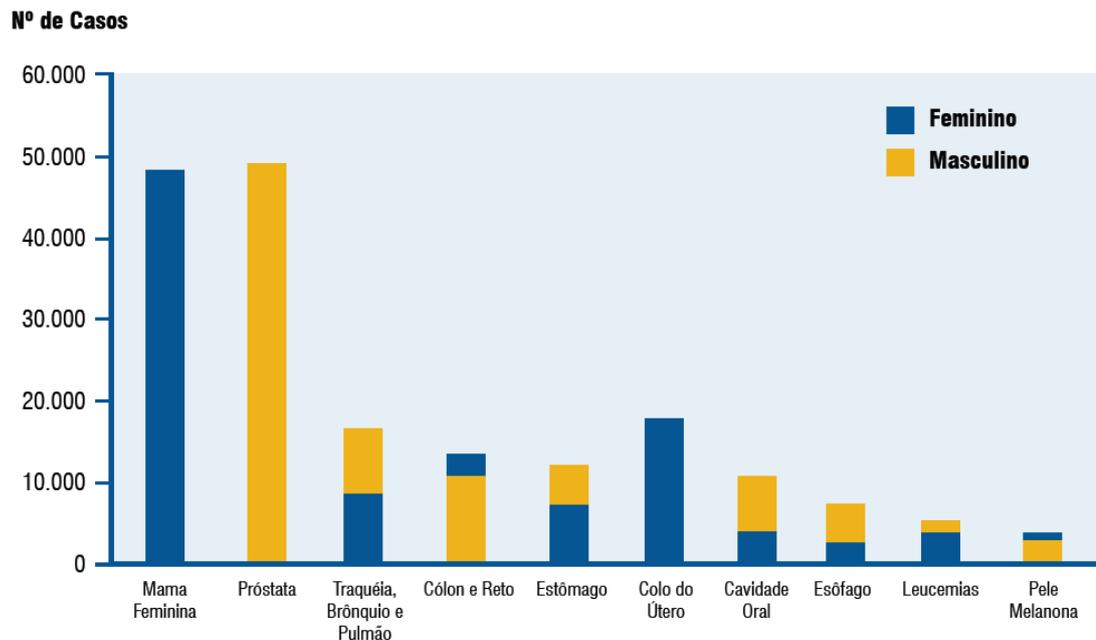
Estudos epidemiológicos apontam para a proporção entre os sexos de dois homens para cada mulher independente da região geográfica e consistente relação com dieta rica em sal, habito de tabagismo e dieta pobre

em vegetais e frutas. Contudo o principal agente apontado como associado a gênese neoplásica é a infecção pelo *Helicobacter pylori* (HP), fato corroborado pela International Agency for Research on Cancer (IARC) que em 1994 o classificou como carcinógeno classe I (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000), sendo a exposição a agentes infecciosos mais comum nos países em desenvolvimento, enquanto nos desenvolvidos ganham importância os hábitos de vida (ex. dietas ricas em sal - conservas - favorecem a produção de radicais livres), comorbidades e características genéticas predisponentes associadas a fatores e hábitos peculiares a cada região como responsáveis pelo quadro epidemiológico tão desigual (Crew e Neugut, 2006).

1.1.3 Epidemiologia Brasileira do adenocarcinoma gátrico

O AG, sem considerar os tumores de pele não melanoma, na população masculina é o segundo mais freqüente nas regiões Norte (10/100.000) e Nordeste (9/100.000), terceiro nas regiões Sul (21/100.000) e Centro-Oeste (12/100.000) e quarto na região Sudeste (18/100.000). Para as mulheres, é o terceiro mais freqüente na região Norte (5/100.000), quarto na região Nordeste (5/100.000) e o quinto nas demais regiões - Sudeste (10/100.000), Sul (10/100.000) e Centro-Oeste (6/100.000).

Projetando uma incidência nacional de 14.080 casos novos em homens (14,92 por 100.000 habitantes) e 7.720 casos novos em mulheres (7,93 por 100.000 habitantes). (INCA, 2007).



Fonte: MS/Instituto Nacional de Câncer - INCA

Figura 3: Tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2008, na população brasileira, sem pele não melanoma

Nos anos 80 o Estado de São Paulo exibia incidência de 49.5 com mortalidade de 17 casos por 100.000 habitantes (Iriya, K, 2002), já no ano 2002 as estimativas haviam caído para incidência no sexo masculino 25.09 casos e feminino 10.56 casos por 100.000 habitantes, com mortalidade, respectivamente de 12.3 e 6.64 óbitos por 100.000 habitantes (INCA, 2007).

1.2 CARACTERIZAÇÃO DO ESTÔMAGO NORMAL

1.2.1 Macroscopia

O estômago deriva do endoderma, mais precisamente da porção caudal do intestino anterior, sendo possível o reconhecimento de glândulas a partir do embrião com 80 mm e as funções de produção de enzimas e ácido clorídrico a partir do 4º mês de gestação (Owen, 2007). No adulto é reconhecido por ser a parte mais dilatada do tubo digestório podendo conter até três litros quando completamente distendido. Quatro regiões anatômicas são classicamente aceitas: cárdica, fúndica, corpórea (corpo) e antral, tendo a parede do órgão quatro túnicas concêntricas: mucosa, submucosa, muscular própria e serosa. (Owen, 2007; Ovalle e Nahirney, 2008).

1.2.2 Microscopia

A mucosa, sede da gênese dos adenocarcinomas tem espessura média de 2-3 mm, propiciando uma superfície com área estimada em 800 m², sendo composta de epitélio, lâmina própria e muscular da mucosa (Ovalle e Nahirney, 2008). A disposição e a cito-fisiologia do componente epitelial caracterizam as regiões anatômicas, como se observa na figura 4.

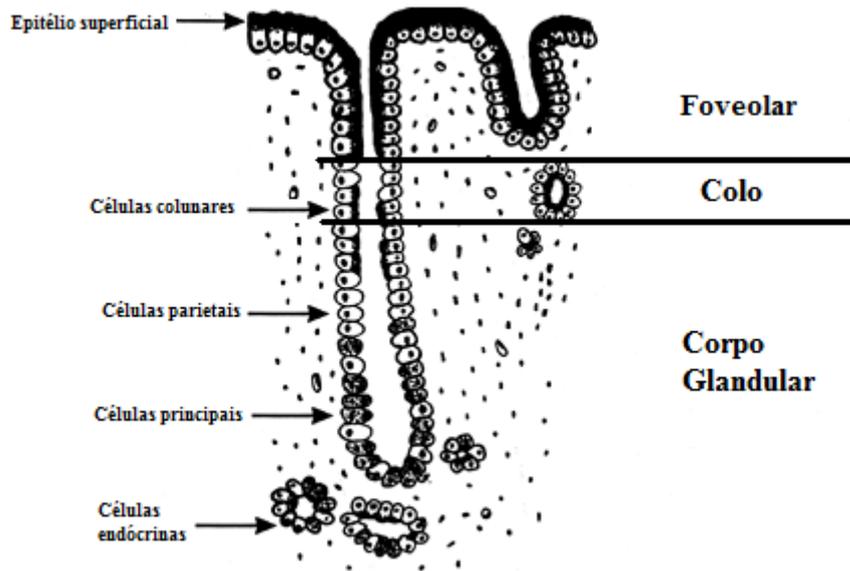


Figura 4: Representação esquemática da mucosa gástrica do tipo fúndico. Adaptado de (Owen, 2007)

Há dois tipos de glândulas gástricas determinando dois padrões de mucosa: cárdio-pilórico (CP) e corpo-fúndico (CF), sendo a transição entre tais padrões gradual, com zona de transição de cerca de 2 cm de largura onde há mistura de ambos padrões.

Em comum há o revestimento superficial (luminal) representado por células colunares altas secretoras de muco neutro que se estendem às foveolas e exibem núcleo basal esférico, com cromatina homogênea e nucléolo inconspícuo.

O CP ocupa 25% da área gástrica, estando situado nas regiões cárdica e antral. À microscopia a porção foveolar ocupa metade ou dois terços da espessura da mucosa. O componente glandular é representado por túbulos ramificados e enovelados compostos por células claras secretoras

de muco, de aspecto cubóide com grânulos apicais de mucina neutra (sialomucinas). Células parietais isoladas ou em pequenos agrupamentos podem ser encontrados em região pilórica (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000; Owen, 2007; Ovalle e Nahirney, 2008).

No CF (também chamada mucosa oxíntica fotos A e A1) a porção foveolar representa de um terço a um quarto da espessura da mucosa e a porção glandular é retilínea sendo representada pelo colo e corpo glandular (figura 5) (Owen, 2007).

Na metade basal se concentram as células principais, produtoras de pepsinogênio, caracterizadas por aspecto cubóide ou cilíndrico baixa, com núcleo basal, mais de um nucléolo e citoplasma basofílico. Na metade luminal há predomínio de células parietais, cujo aspecto é triangular com ápice voltado para a luz. O núcleo é central com cromatina homogênea e o citoplasma eosinofílico. São responsáveis pela produção de ácido graças à bomba de H^+,K^+ -ATPase. Por fim, o colo glandular, contém células indiferenciadas ou germinativas (stem cells) e em concentrações variadas uma mistura de células mucinosas, parietais e principais. Na região profunda do corpo glandular encontram-se também as células neuroendócrinas (enterocromafim-símile) (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000; Owen, 2007).

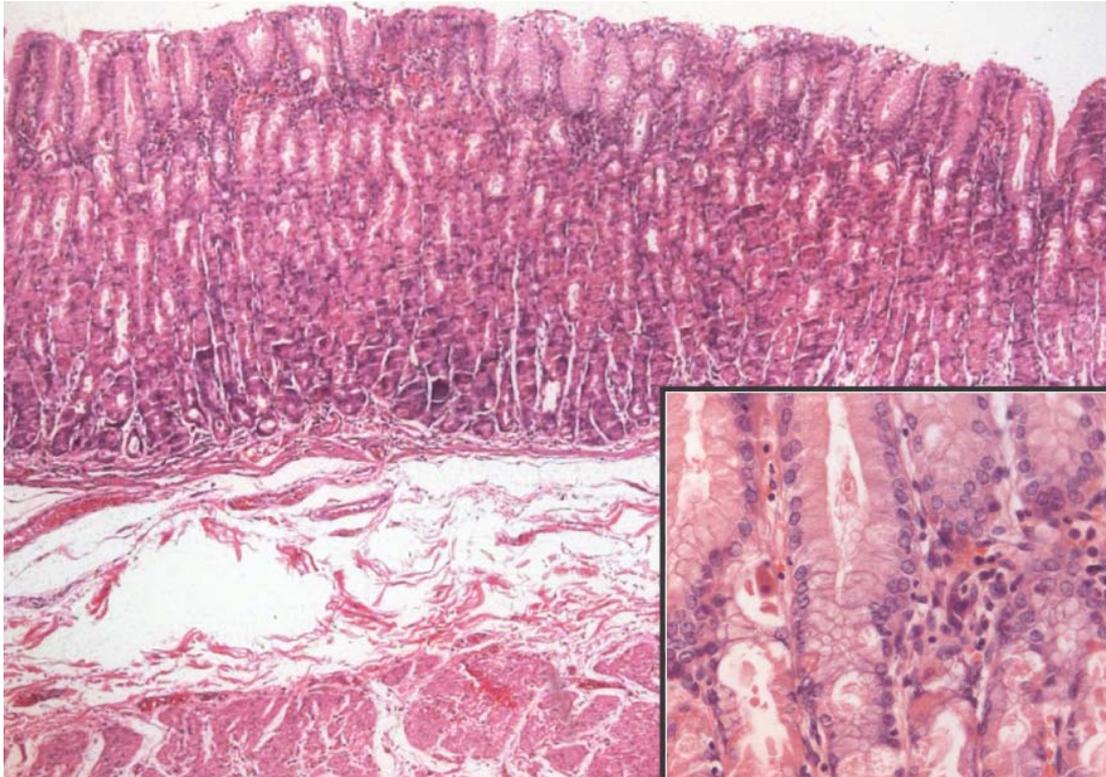


Figura 5: Mucosa gástrica de padrão fúndico normal. H/E 5x. Detalhe ressaltando a região do colo glandular H/E 40x"

As células germinativas, situadas no colo glandular, têm a função de substituir as demais, maturar quando em sentido ascendente para renovação foveolar ou epitelial e quando descendente para células principais, parietais e neuroendócrinas.

O ritmo de renovação celular (turn over) é estimado em quatro a sete dias para a região foveolar e um a três anos para células da porção glandular (parietais e principais) e neuroendócrinas (Ovalle e Nahirney, 2008).

Para ilustrar a região de proliferação celular ocorrida no colo glandular (figura 6) foi realizada reação imuno-histoquímica (IPX) para Ki-67 (MIB-1 Dako). Esta proteína encontra-se expressa na superfície dos cromossomos

(marcação nuclear) durante toda a fase ativa do ciclo celular (Scholzen e Gerdes, 2000).

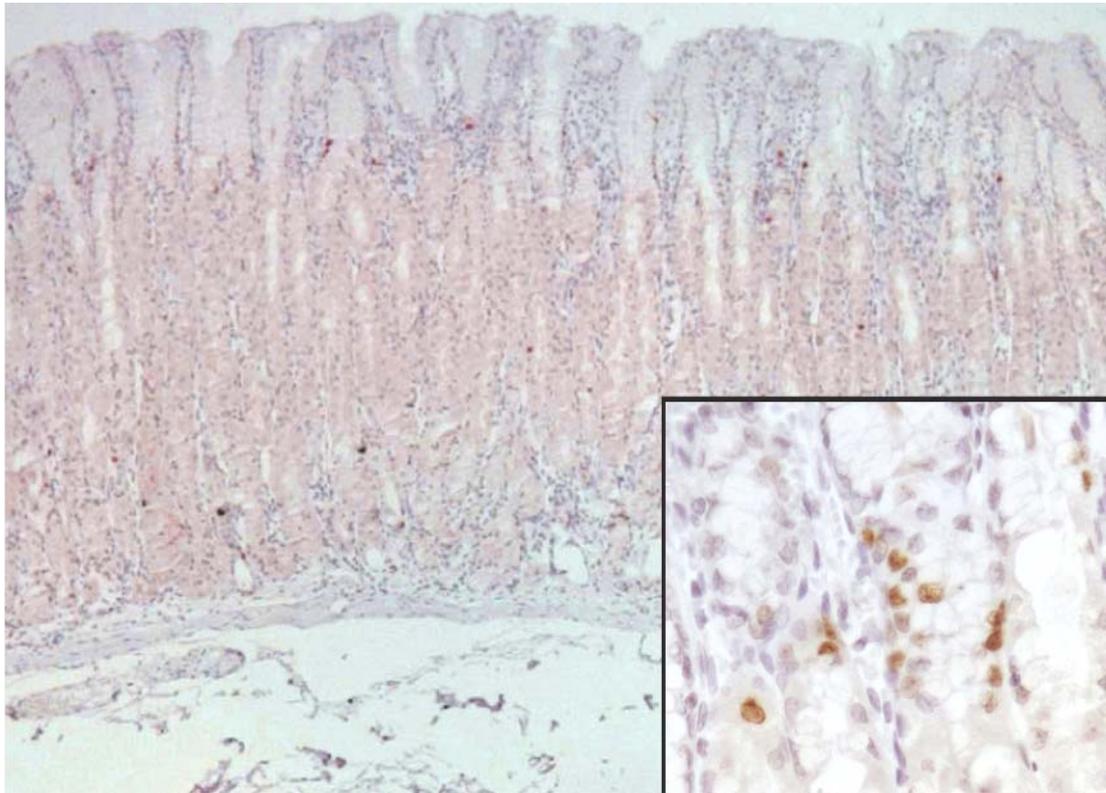


Figura 6: Mesma mucosa gástrica de foto 1 tendo sido realizado reação IPX para Ki-67 5x. Detalhe região de colo glandular com células positivas 40x

1.2.3 Marcadores do produto das células gástricas

O principal elemento ativo no muco gástrico são as mucinas, definidas como glicoproteínas filamentosas presentes na interface das células (membranas) e em seu ambiente extracelular (Lee, Lee *et al.*, 2003). Atualmente 14 glicoproteínas do tipo mucina estão catalogadas na família

dos genes MUC (1, 2, 3A, 3B, 4, 5AC, 5B, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 15) conforme o Human Genome Organization Gene Nomenclature Committee.

Originalmente o termo mucina era utilizado para glicoproteínas encontradas no muco secretado pelas células epiteliais. Posteriormente, evidenciou-se a produção de glicoproteínas como proteínas transmembrana das células epiteliais; assim, atualmente, as mucinas são classificadas como de membrana ou secretora e incluídas na família dos genes MUC de acordo com a localização cromossômica. (Senapati, Sharma *et al.*, 2008)

A primeira família localizada no 11p15 e caracterizadas por formação de muco (mucinas secretoras) são MUC 2, MUC5AC, MUC5B E MUC6. (Tsukashita, Kushima *et al.*, 2001)

A segunda família são de mucinas de membrana as quais ocupam os loci 7q22 (MUC 3A, MUC3B, MUC11 E MUC12), 3q13.3 (MUC4 e MUC13) e 1q21 (MUC1). Ainda não se identificou a homologia genética das mucinas MUC 7 e MUC 8 (Corfield, Myerscough *et al.*, 2000; Lau, Weiss *et al.*, 2004).

As mucinas assumem a seguinte distribuição no trato gastro-intestinal: MUC 2 - células caliciformes do intestino delgado e grosso, MUC5AC – expressa no epitélio foveolar gástrico tanto em mucosa de padrão fúndico como pilórico, MUC 6 – em células colunares mucinosas da região glandular do CF e CP, epitélio do colo foveolar de mucosa CF e de ácinos profundos em mucosa CP. (Pinto-De-Sousa, David *et al.*, 2002)

Recentemente descrito nas bordas em escova das células intestinais absorptivas, o antígeno CD 10 já era amplamente conhecido em grande variedade de linhagens celulares, inclusive em linfócitos B de folículos

linfóides, alguns epitélios como o de túbulos renais e hepatócitos e em lesões mesenquimais como o sarcoma de estroma endometrial, entre outros. (Tatematsu, Tsukamoto *et al.*, 2003; Kocer, Soran *et al.*, 2004).

1.3 CARACTERIZAÇÃO DOS ADENOCARCINOMAS GÁSTRICOS

Existem várias classificações de AG, cada qual baseada em determinada característica: histogênese, grau de diferenciação e tipo de crescimento (Nakamura, Sugano *et al.*, 1968; Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000; Tatematsu, Tsukamoto *et al.*, 2003; Lee, Cho *et al.*, 2007).

Dentre os diversos porquês para tamanha divergência dois se sobressaem:

1. Os carcinomas variam bastante em sua morfologia pela peculiaridade da composição celular da mucosa gástrica.
2. Ao longo da diferenciação da célula-tronco, célula progenitora epitelial até a maturação plena, os carcinógenos podem promover, alterar a maturação ou a transformação neoplásica de cada tipo celular.

A grande variedade de fenótipos surgidos pode ser compreendida de modo diverso.

Vistas como complementares, tais explicações sinalizam a necessidade de estudos que esmiúcem cada um dos diferentes aspectos compreendidos desde o erro genético até a repercussão clínica.

1.3.1 Macroscopia

Uma das primeiras classificações dos cânceres gástricos data de 1926, quando Borrmann (Lauren, 1965; Iriya, Kiyoshi, 2002; Iriya, Cury *et al.*, 2005) sugeriu uma classificação macroscópica:

- Tipo I: vegetante ou polipóide
- Tipo II: ulcerado
- Tipo III: úlcero-infiltrativo
- Tipo IV: infiltrativo ou difuso

Esta classificação tornou-se universalmente utilizada e ainda hoje vigente para as neoplasias avançadas. Devido à alta incidência do câncer gástrico no Japão e ao desenvolvimento da tecnologia óptica, a endoscopia digestiva foi desde seu início muito desenvolvida naquele país, permitindo a detecção cada vez maior de casos de câncer gástrico ainda antes da franca invasão. (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000). Em 1962 a Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) introduziu a classificação macroscópica para os AG precoces em três tipos:

Tipo I – Protruso

Tipo II – Superficial

IIa – Elevado

IIb – plano

IIc – deprimido

Tipo III – Ulcerado ou escavado

Tipos mistos (combinação entre os anteriores) (JGCA, 1998)

1.3.2 Microscopia

Quanto à microscopia, várias classificações foram propostas, despontando duas que são utilizadas internacionalmente e que têm por base a tendência ou não a formação de estruturas tubulares.

A primeira delas, proposta por Laurén em 1965, com dois padrões básicos: o intestinal (PI) e o difuso (PD) (Lauren, 1965). O PI reúne os tumores com formação glandular, já o PD abrange todas as morfologias que não formam glândulas (tubulares ou papilares) e são associados a maior potencial metastático, clinicamente com rápida progressão tumoral e pior prognóstico (Komuro, Yashiro *et al.*, 2009).

A segunda classificação proposta por Nakamura em 1968 divide os AG em diferenciados e indiferenciados (Nakamura, Sugano *et al.*, 1968). As neoplasias com tendência a arranjos glandulares tubulares, acinares ou papilíferos são classificadas como diferenciadas e aquelas com disposição em células isoladas ou formando blocos sólidos, trabéculas ou cordões, denotando perda de diferenciação, como indiferenciadas. Nakamura propôs que os diferenciados originar-se-iam de mucosa atrófica e intestinalizada, e os indiferenciados, de mucosa gástrica própria.

Atualmente, considera-se que o AG PI predomina em regiões de alto risco e os do PD nas demais regiões (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000; Stewart. e Kleihues, 2003; Mendoza, Herrera *et al.*, 2008).

Em 1981, a JGCA com base na classificação histogenética de Nakamura propôs cinco tipos histológicos: Papilífero, Tubular (bem e

moderadamente diferenciado), Pouco diferenciado, de Células em Anel de Sinete e o Mucinoso (JGCA, 1998).

Em 2000, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs uma classificação histológica em quatro tipos básicos: Papilífero, Tubular, de Células em Anel de Sinete e Mucinoso (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000).

Na tentativa de se estabelecer um paralelo entre as classificações JGCA e OMS com a de Laurén, pode-se, de modo genérico, considerar que o PI de Laurén inclui o AG papilífero e o tubular da OMS e enquanto o PD inclui os demais tipos. .

Em 1999 Iriya, K. a convite da Sociedade Brasileira de Patologia – SBP propôs uma classificação histológica (Iriya, K, 2002), com base na morfologia da célula neoplásica, resultando na distribuição dos AG conforme tabela 1.

Tabela 1: Classificação histológica dos adenocarcinomas gástricos, SBP – 2002.

I. Adenocarcinomas	a. Padrão Intestinal	1. Papilífero / Tubulo-papilífero 2. Tubular bem diferenciado 3. Tubular moderadamente diferenciado
	b. Padrão Gástrico	1. Papilífero / Tubulo-papilífero (padrão foveolar) 2. Microtubular 3. Mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) 4. Mucinoso muconodular (lagos mucosos)
	c. Pouco diferenciado	
II. Carcinoma indiferenciado/ anaplásico		
III. Carcinoma neuroendócrino		
IV. Formas especiais (carcinoma hepatóide, adenoescamoso, entre outros)		

Na presente tese toma por base a proposta de reformulação apresentada em 2005 (Iriya, Cury *et al.*, 2005).

Tabela 2: Classificação histológica dos adenocarcinomas gástricos, SBP2005

Padrão intestinal	Adenocarcinoma tubular/túbulo-papilífero bem diferenciado padrão intestinal
	Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal
Padrão gástrico	Adenocarcinoma tubular - foveolar
	Adenocarcinoma túbulo-papilífero - foveolar
	Adenocarcinoma microtubular
	Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (carcinoma de células em anel de sinete)
	Adenocarcinoma mucinoso muconodular (lagos mucosos)
Padrão Pouco Diferenciado	Adenocarcinoma pouco diferenciado
	Carcinoma indiferenciado
Formas especiais	Carcinoma neuroendócrino, carcinoma hepatóide, adenoescamoso, entre outros

Como referido anteriormente, a característica fundamental na classificação da SBP é a morfologia da célula e secundariamente o seu arranjo.

Caracterizado o padrão (morfologia) celular, a tipificação toma por base os conceitos presentes na proposta da Japanese Gastric Cancer Association JGCA, 1998).

Apontamos a descrição do tipo microtubular caracterizado por túbulos de diâmetro pequeno, podendo ser irregulares (espiculados ou em forma de girino) e revestidos por células de cubóides a achatadas com núcleo redondo, predominantemente vesiculoso e, por vezes, nucléolo conspícuo.

Outro ponto é a união das formas sólida e não sólida do tipo pouco diferenciado em uma única categoria denominada AG tipo pouco diferenciado.

1.3.3 Expressão de marcadores imuno-histoquímicos do epitélio gástrico e sua aplicação ao estudo dos adenocarcinomas gástricos

O fato de marcadores da mucosa intestinal tais como MUC2 e CD10 passarem a ser expressos, em AG levou vários autores (Tatematsu, Tsukamoto *et al.*, 2003; Kabashima, Yao *et al.*, 2005) à tentativa de relação entre o imunoperfil de mucinas e a linhagem de células que sofreu transformação em cada padrão morfológico de AG. Em 2000, grupo liderado por Koseki, apresentou a proposta de se organizar a expressão de mucinas em: Tipo gástrico (Tipo G), Tipo intestinal (Tipo I), Tipo misto – gástrico e intestinal (Tipo M) e o Tipo nulo – sem marcação (Tipo N) (Koseki, Takizawa *et al.*, 2000).

É controversa a relação entre a expressão imuno-histoquímica de mucinas e os fenótipos da classificação de Laurén. (Lee, Kim *et al.*, 2009).

Estudo avaliando a expressão de MUC5AC concluiu que a perda da expressão em tipos mucinosos e indiferenciados da classificação da OMS seria indicativo de pior prognóstico (Baldus, Monig *et al.*, 2002).

Partindo da premissa da não relação entre a expressão de mucinas e os tipos morfológicos, estudo com 136 AG estadio avançado, avaliou o padrão de expressão das imuno-histoquímica para anticorpos anti-human gastric mucin - HGM, anti-MUC6 (CLH5); anti-MUC2 (Ccp58) e anti-CD10 (56C6) concluindo que esse painel seria de valia por apontar o tipo gástrico, que nessa casuística teve pior prognóstico (Tajima, Shimoda *et al.*, 2001).

No ano seguinte, estudo japonês com 114 AG intramucosos classificados como de fenótipo gástrico e utilizou marcadores de epiteliais (CD10, MUC2, HGM e Con A), separando o fenótipo gástrico em marcação do tipo intestinal completo, tipo intestinal incompleto, tipo gástrico e tipo inclassificado, e da matriz extracelular (MMP-2, MMP-9, TIMP-2 e colágeno tipo IV), concluiu ser o fenótipo gástrico o mais metastático e com maior potencial de invasão; todavia, não se constatou qualquer significância estatística quanto a segregação dos tipos de mucina frente a parâmetros morfológicos. (Kabashima, Yao *et al.*, 2002)

Assim, permanece em aberto a relação imuno-morfológica possibilitando pesquisas que avaliem novas formas de correlação entre as mesmas e que conseqüentemente norteariam pesquisas de histogênese.

1.4 TEORIAS DE ETIOGÊNESE DOS ADENOCARCINOMAS GÁSTRICOS

Seguindo os padrões estabelecidos por Laurén, dois principais comportamentos biológicos e, conseqüentemente, etiogêneses foram formulados.

O PI acomete homens idosos e apresenta uma seqüência de progressão iniciando-se com o processo inflamatório crônico progredindo para atrofia epitelial atrelada a processo adaptativo (metaplasia) da mucosa, o qual estimulado de forma contínua possibilitaria a presença de atipias cito-

arquiteturais (displasia-neoplasia intra-epitelial) e finalmente o AG. Esse processo é conhecido como via de Correa e é dependente do processo inflamatório crônico, isto é, a inflamação seria fundamental para a promoção do câncer e não a iniciação por induzir maior proliferação celular (turn over) possibilitando erros mitogênicos freqüentes com mutagênese (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000).

Constata-se que essa via não oferece explicação para as neoplasias do PD que, classicamente, é observada em pacientes mais jovens, sem distinção de acometimento por gênero. (Mizoshita, Tsukamoto *et al.*, 2003)

Embora a mutação de um gene específico tenha importância, uma nova via tem sido valorizada tendo como atores principais células imunes (macrófagos e linfócitos T) e citocinas pró-inflamatórias (interleucinas e fator de necrose tumoral).

A maioria dos AG ocorre de forma esporádica, mas cerca de 10% estão relacionados a heranças familiares, conforme demonstrado em estudo de caso-controle onde houve maior risco para parentes diretamente correlatos (1º grau) (Zanghieri, Di Gregorio *et al.*, 1990).

1.4.1 Bases genéticas da histogênese

Diversas alterações genéticas já foram descritas apresentando distinções conforme o grau de diferenciação da neoplasia (Tabela 3) e entre os padrões histológicos de Laurén com mutações na e-caderina no PD e instabilidade de microssatélites (MSI) tal qual no câncer de cólon hereditário não polipóide (Tahara, 1995).

Tabela 3: Alterações genéticas descritas conforme classificação japonesa

Alteração genética	Tipo histológico	
	Pouco diferenciado (%)	Bem diferenciado (%)
Mutação KRAS	0	10-20
Amplificação c-erbB2	0	20-40
LOH/Mutação p53	80	60
Deleção Cadherin, catenin	50	-
Instabilidade Genética	40	10
Transcrição anormal CD44	100	100
LOH/Mutação APC	-	40-60

(JGCA 1998; Stewart. e Kleihues, 2003)

Quanto mais se avança nos estudos genéticos, há convergência da importância do microambiente tumoral, valorizando-se elementos estruturais do tumor como vasos sanguíneos e tecido conectivo. Estudo da progressão, angiogênese e a sinalização do fator de crescimento tumoral (TGF) em modelos animais com carcinoma gástrico PD de Laurén, observou que a interrupção na sinalização do TGF promoveu a angiogênese possibilitando a progressão e a tumorigênese (Komuro, Yashiro *et al.*, 2009).

Em 2007 Fox e Wang também apontaram para a via que se inicia pela presença do HP, o qual atrai células inflamatórias entre esses linfócitos auxiliares 1 resultando em incremento estromal de citocinas e atrairiam células derivadas da medula óssea (BMDC) da circulação e ativariam fibroblastos. Ambos interfeririam no funcionamento usual das células totipotentes da zona ístmica possibilitando a neoplasia.

1.5 MOTIVAÇÃO DO ESTUDO

Ao se ponderar sobre os questionamentos que permanecem em discussão, percebe-se que tanto a morfologia como a imuno-histoquímica carecem de investigação.

Ressalta-se que não se atingiu um ponto convergente entre as classificações, teorias de etiogênese e achados moleculares o que pode ser resultado de se estar partindo de suposições equivocadas, pois a base de toda terapêutica reside na distinção do que se deve tratar.

Assim, o objetivo fundamental deste trabalho é detalhar os aspectos histológicos dos AG na busca de melhor caracterização morfológica e posterior ratificação pelos aspectos imuno-histoquímicos que, na prática, possibilitará a identificação precisa das diversas expressões fenotípicas e indicando possível(is) histogênese(s).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar criticamente a classificação SBP2005 de adenocarcinomas gástricos com base em estudos imuno-histoquímicos, com ênfase na melhor compreensão dos padrões propostos como de histogênese gástrica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Cotejar a classificação proposta com a de Laurén numa coleção de casos bem caracterizados mediante laudos padrões de anatomia-patológica na DAP-HC-FMUSP e mediante revisão microscópica minuciosa.
2. Avaliar as peculiaridades dos tipos morfológicos propostos como individualizados na classificação da SBP2005, buscando compreensão de eventuais aspectos que aproximem alguns destes tipos em grupos mais abrangentes.
3. Estudar por método imuno-histoquímico a distribuição das principais mucinas “de tipo gástrico” ou “de tipo intestinal” por tipo histológico da classificação da SBP2005, relacionando a possível histogênese de cada tipo.
4. Analisar a apresentação dos diversos tipos conforme aspectos clínico-demográficos e, em especial, conforme o estadiamento tumoral (T) das lesões.

3 MÉTODOS

3.1 SELEÇÃO DOS CASOS

Foram estudados retrospectivamente 272 casos, cada qual correspondente a uma peça cirúrgica excisional que estava inserida em uma das seguintes situações:

- Tumor único com único tipo histológico: 237 casos, dando origem a 237 amostras.
- Tumor único com mais de um tipo histológico: 31 casos, dando origem a 62 amostras.
- Dois tumores independentes no mesmo espécime cirúrgico: 4 casos, dando origem a 8 amostras

Assim, do universo inicial de 272 casos, em verdade, foram objeto de estudo morfológico e imuno-histoquímico 307 amostras tumorais

Todas as amostras tiveram o diagnóstico de adenocarcinomas gástricos (AG), segundo laudo original emitido no período de abril de 1991 a dezembro de 2005 pela equipe de médicos-patologistas da Divisão de Anatomia-Patológica (DAP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), sob supervisão do Prof.Dr. Kiyoshi Iriya.

A realização da pesquisa foi submetida à anuência dos órgãos responsáveis e o projeto final aprovado pelo comitê de pós-graduação do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram estabelecidos como critérios de inclusão:

- 1) Paciente operado com intuito curativo no HC/FMUSP com laudo emitido pela equipe da DAP no período em análise;
- 2) Ter em arquivo blocos representativos do diagnóstico originalmente firmado;
- 3) Ter no máximo uma perda dentre as seguintes informações estabelecidas como necessárias e obtidas a partir do laudo original: idade, sexo, tipo e data da cirurgia, localização tumoral, tipo macroscópico, tamanho tumoral, nível de invasão e estadiamento.

3.1.2 Critérios de exclusão

Após o atendimento aos critérios de inclusão, houve ainda perdas na casuística devido a:

- 1) Material presente no bloco de parafina representativo do tumor, mas insuficiente para confecção de bloco de Tissue Microarray;

- 2) Indisponibilidade do material quer por uso em outro estudo corrente na DAP, quer por ausência de tecido tumoral no bloco de parafina.

3.2 REVISÃO MORFOLÓGICA

As 307 amostras da presente casuística tiveram todas as lâminas disponíveis revistas conjuntamente pelo autor e pelo Prof. Dr. Kiyoshi Iriya e esta conclusão diagnóstica de consenso, segundo as classificações da SBP2005 e a de Laurén, foi a utilizada na presente tese. A partir desta revisão, foram também seleccionadas amostras de cada tipo de lesão encontrada nos blocos de parafina para confecção dos *tissue microarray* (TMA).

3.2.1 Classificações

A classificação de Laurén baseia-se na formação ou não de estruturas glandulares, independente dos aspectos citológicos (Lauren, 1965).

A classificação da SBP2005 consiste nos seguintes tipos :

SBP2005 - 1: Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal

SBP2005 - 2: Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal

SBP2005 - 3: Adenocarcinoma tubular padrão gástrico

SBP2005 - 4: Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar

SBP2005 - 5: Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico

SBP2005 - 6: Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico

SBP2005 - 7: Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico

SBP2005 - 8: Adenocarcinoma pouco diferenciado

SBP2005 - 9: Carcinoma indiferenciado

As características morfológicas de cada tipo são:

SBP2005 - 1: São AG muito semelhantes aos de sítio primário em cólon (bem diferenciados) com arranjos digitiformes em direção luminal ou tubulares caracterizando-se por lúmen amplo e pouca variação de diâmetro;

SBP2005 - 2: Nestes AG o lúmen é estreito, por vezes, em fenda com perda da semelhança com a mucosa intestinal (moderadamente diferenciados)

SBP2005 - 3: O AG tubular tem as células do arranjadas em estruturas tubulares com diâmetro, majoritariamente amplo, mas principalmente regular com lumem de fácil visualização e frequentemente mostram semelhança com a célula foveolar, pode ser designado como tipo foveolar.

- SBP2005 - 4: Morfologicamente é semelhante ao SBP2005-3 e por isso também podem ser designados como tipo foveolar. Exibe arranjo obrigatoriamente túbulo-papilífero com predomínio na neoplasia do arranjo em tufos digitiformes.
- SBP2005 - 5: O tipo microtubular caracteriza-se por apresentar túbulos em geral de pequeno calibre, majoritariamente espiculados ou em forma de girino revestidos por células pequenas, de cubóides a achatadas com núcleo redondo, predominantemente vesiculoso e alta relação núcleo-citoplasma, e não raro com nucléolo evidente.
- SBP2005 - 6: O tipo mucinoso mucocelular (de células em anel de sinete) caracterizado por células isoladas globosas, com núcleo periférico, por estar rechaçado pelo acúmulo de muco intra-citoplasmático o que confere coloração clara a célula.
- SBP2005 - 7: O tipo mucinoso muconodular, com muco extracelular sob a forma de “lagos mucosos” onde identificam-se células isoladas ou agrupadas imersas ou dispostas na periferia.
- SBP2005 - 8: A característica desse tipo é apresentar células de alta relação núcleo-citoplasma e citoplasma inconspícuo, predominância de nucléolo evidente e arranjo em células isoladas ou agrupadas em cordões ou em blocos sólidos.
- SBP2005 - 9: Neste tipo a célula perde as características do sítio que lhe deu origem e assume aspecto de uma célula indiferenciada comumente lembrando um linfócito.

A classificação SBP2005 também propõe a agregação dos tipos nos seguintes padrões a partir das características citológicas:

O padrão intestinal (PI) exhibe células cilíndricas altas, com citoplasma bem corado tendendo a eosinofílico e borda luminal bem demarcada, rígida, muitas vezes birrefringente, assumindo aspecto de “borda em escova”. O núcleo é ovalado ou em bastonete e não raro com pseudo-estratificação e disposição variando de polarizados (junto à base) a excêntrico (junto ao lúmen). As células são muito semelhantes às do adenocarcinoma colorretal.

O padrão gástrico (PG) é caracterizado por células à semelhança da foveola gástrica, ou seja, cilíndricas baixas, cubóides, ovaladas e por vezes achatadas, com citoplasma claro ou levemente basofílico, cuja borda luminal é esmaecida. Os limites celulares tornam-se nítidos quando se acumula muco intra-citoplasmático. O núcleo pode ser redondo, ovalado e freqüentemente do tipo vesiculoso ou pode ainda estar rechaçado para a periferia conferindo à célula o aspecto em “anel de sinete”.

O padrão pouco diferenciado (PPD) tem células com pequeno diâmetro, com pouco citoplasma e distribuição em blocos sólidos, cordões ou isoladas e freqüentemente acompanhados de desmoplasia. Uma ou outra célula com secreção ou aglomerados esboçando túbulos.

O padrão indiferenciado caracteriza-se por células com escasso citoplasma, à semelhança de células linfóides e arranjo difuso. É o padrão mais raro.

Nesta tese o padrão gástrico foi dividido em padrão gástrico tubular (PGT) e padrão gástrico mucinoso (PGM) caracterizados por:

Padrão gástrico tubular quando houver o arranjo celular em túbulos podendo ou não estar associado a formação projeções digitiformes (papilas) e células com características de semelhantes à foveola ou com escasso citoplasma, de planas a cubóides, com núcleo esférico e cromatina tendendo a grumosa.

Padrão gástrico mucinoso caracteriza-se pela concentração de muco, quer no intra-celular, quer no extra-celular

Promove-se também a união do padrão pouco diferenciado e do padrão indiferenciado sob a denominação única de padrão pouco diferenciado com os tipos AG pouco diferenciado e indiferenciado.

Assim a classificação dos casos nesta tese se deu conforme a tabela 4.

Tabela 4: Classificação histológica dos adenocarcinomas gástricos, SBP2005 adaptada para esta tese

Padrão intestinal		Adenocarcinoma tubular/túbulo-papilífero bem diferenciado padrão intestinal Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal
Padrão gástrico	Padrão gástrico tubular	Adenocarcinoma tubular - foveolar Adenocarcinoma túbulo-papilífero - foveolar Adenocarcinoma microtubular
	Padrão gástrico mucinoso	Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (carcinoma de células em anel de sinete) Adenocarcinoma mucinoso muconodular (lagos mucosos)
Padrão Pouco Diferenciado		Adenocarcinoma pouco diferenciado Carcinoma indiferenciado
Formas especiais		Carcinoma neuroendócrino, carcinoma hepatóide, adenoescamoso, entre outros

3.3 ANÁLISE DE ACOMETIMENTO TUMORAL

3.3.1 Análise macroscópica

3.3.1.1 Localização

Foram consideradas quatro localizações: 1. cárdia, 2. corpo-fundo, 3. antro e 4. todo o espécime, e as dimensões dos AG foram categorizadas em (1) menor que 1.0cm, (2) de 1.0 a 5.0cm, (3) de 6.1 a 10.0cm e (4) maior que 10.0cm.

3.3.1.2 Aspecto

As neoplasias foram também subdivididas quanto ao aspecto de crescimento em:

AG precoces: intraepiteliais, intramucosos ou invadindo até a submucosa. Foram subdivididos em: (1) com depressão e (2) sem depressão (elevado ou plano)

AG avançados, infiltrando pelo menos até muscular própria. Seguindo a nomenclatura de Borrmann, foram subdivididos em: (3) tipo I = vegetante (4) tipo II = ulcerado, (5) o tipo III = ulcero-infiltrativo, (6) o tipo IV = infiltrativo difuso, (7) o tipo V, definido como os que não se enquadram nos padrões clássicos (precoce-simile) e (8) os que não apresentavam o informe no relatório anátomo-patológico.

3.3.1.3 Nível de invasão

Considerado por numerosos autores como importante fator preditivo de comportamento biológico (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000; Miyahara, Niwa *et al.*, 2007; Nakamoto, Torisu *et al.*, 2007; Nitti, Marchet *et al.*, 2009) o estadiamento TNM publicado em 2002 (Sobin Lh e C., 2002) refere-se ao nível de acometimento da parede gástrica sendo agrupado em:

Como um dos principais objetivos deste trabalho é a análise da distribuição das mucinas por tipo histológico restringimos a avaliação às características do tumor principal, não sendo aqui estudando o estudo dos linfonodos.

a. **Precoce:**

pT0 - sem evidência de tumor primário;

pTis Carcinoma in situ - tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria;

pT1a tumor restrito à mucosa;

pT1b invasão até a submucosa.

b. **Avançado:**

pT2a invasão até a muscular própria;

pT2b invasão até a subserosa;

pT3 penetração da serosa (peritônio visceral);

pT4 invasão direta de estruturas/órgãos adjacentes.

3.4 MICROMATRIZ TECIDUAL (TISSUE MICROARRAY, TMA)

Cilindros teciduais de 1 mm de diâmetro representativos de cada padrão histológico foram extraídos das áreas marcadas nos blocos de parafina (doadores), sendo transportados para outro bloco de parafina (receptor) através de um sistema mecanizado de precisão (Manual Tissue Microarrayer, Beecher Instruments, EUA) descrita por (Kononen, Bubendorf *et al.*, 1998; Komuro, Yashiro *et al.*, 2009).

Cada cilindro amostral foi alocado numa posição do bloco receptor, o qual foi confeccionado com parafina Histosec em pastilhas (Merck, EUA), e definida numa posição no sistema cartesiano de coordenadas com espaçamento de 0,3 milímetros, tendo como forma de orientação espacial na avaliação da lâmina de TMA a distribuição, na primeira linha e nas primeiras três posições da primeira coluna, de amostras de tecidos controles obtidos de necropsia (rim ou pulmão), conforme protocolo de procedimentos do LIM-14, Patologia Hepática, FMUSP

Toda a casuística foi amostrada em quatro cilindros distribuídos em duplicidade com “bloco receptor” e ainda confeccionando “bloco espelho” contendo os outros cilindros de forma a minimizar possível viés de amostragem resultante das perdas físicas e/ou de representatividade inerentes a tecnologia de TMA o que produziu 548 “spots” distribuídos em três blocos receptores de TMA.

A partir da distribuição das amostras na micromatriz tecidual, elaborou-se planilha em Excel (Microsoft Office 2003, EUA) designando para cada posição (célula) com o respectivo número DAP do caso contido no

bloco receptor em análise, garantindo o adequado registro dos resultados, sendo que cada bloco receptor representa cerca de terço da casuística (1º terço: blocos T0184 receptor e T0185 espelho: 188 spots e 17 controles blocos; 2º terço: T0186 receptor e T0187 espelho 206 spots e 18 controles; 3º terço: T0188 receptor e T0189 espelho 172 spots e 18 controles).

Os blocos de TMA foram, em uma única sessão, submetidos a cortes seriados com espessura de 5 µm em micrótomo manual (Leica Instruments), obtendo-se 70 cortes de cada bloco, sendo cada corte distribuído em lâmina silanizada que foi a seguir embebida em banho de parafina e arquivada em caixa escura em freezer -20 °C visando a preservação da antigenicidade das amostras conforme descrito por (Divito, Charette *et al.*, 2004).

3.5 PROCEDIMENTO IMUNO-HISTOQUÍMICO

Os procedimentos imuno-histoquímicos foram realizados em conjunto pelas equipes do LIM-14/Patologia hepática/FMUSP e Laboratório de Imuno-histoquímica da Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz.

Procedeu-se a desparafinização do material incluído em parafina com posterior hidratação dos cortes em concentrações de etanol a 100%, lavagem em água corrente e água destilada. Seguiu-se recuperação antigênica mediante incubação das lâminas em solução de EDTA 1mM pH 8,0 em panela a vapor com posterior bloqueio da peroxidase endógena com água oxigenada (H₂O₂) a 6% diluída v/v em metanol. Após lavagem com solução salina tamponada com fosfatos (PBS) 10 mM pH 7.4, cada lâmina foi

incubada com um dos anticorpos primários diluídos conforme prévia padronização que garantisse máximo contraste sinal / fundo (Tabela MM2) em solução de albumina bovina (BSA) (SIGMA, E.U.A.) a 1,0% e azida sódica NaN_3 (Inlab, São Paulo) 0,1% em PBS. As incubações foram feitas em câmara úmida: 30 min. a 37^o C e, em seguida, 18 horas (overnight) a 4^o C.

A amplificação do sinal foi obtida mediante incubação com o sistema de amplificação de polímeros curtos incluindo diversas moléculas de peroxidase, NovoLink Max Polymer da Novocastra / Vision BioSystems, cod. RE7260-K, pronto para uso, por 30 minutos a 37 °C. Após três lavagens com tampão PBS pH 7.4. foi efetuada revelação com solução de substrato cromogênico contendo diaminobenzidina (Sigma, E.U.A.) a 0,10%, peróxido de hidrogênio a 0,06%, dimetil sulfóxido (Labsynth) a 1% em PBS, em banho de 5 minutos, a 37 °C. A contra-coloração foi feita com Hematoxilina de Harris por 1 minuto. Todas as lâminas para cada antígeno foram imunocoradas no mesmo banho, possibilitando resultados comparáveis.

Tabela 5: Reações imuno-histoquímicas.

Antígeno	Anticorpo	título	RA (sol. pH)	Polímero
MUC2	CCP58	800	pv EDTA pH8	NL
CD10	AB2	100	pv EDTA pH8	NL
MUC5AC	45M1	800	pv EDTA pH8	NL
MUC6	CLH5	600	pv EDTA pH8	NL

MUC2, clone CCP58 – Zymed Laboratories Inc, cod. 18-2299, lote 50381463
 CD10/CALLA (Neutral endopeptidase) Ab-2 Neomarkers / Labvision / Thermo Scientific
 Polímero: NovoLink
 MUC5AC, clone 45M1 - Zymed Laboratories Inc, cod. 18-2261, lote 51282076
 MUC6, clone CLH5 – Novocastra Laboratories Inc, cod NCL-MUC6

3.6.1 Avaliação da expressão imuno-histoquímica

A expressão imuno-histoquímica foi avaliada em contagem de 100 células neoplásicas seqüenciais nas áreas de máxima expressão de cada antígeno. Seu resultado foi alocado em faixas de positividade considerando-se a ausência de expressão em faixas de 10% de positividade: ausência total de expressão – 0%, 1-10%, 11-20%, 21-30%, 31-40%, 41-50%, 51-60%, 61-70%, 71-80%, 81-90%, 90-100%. A seguir os achados foram agregados em quatro faixas de positividade: A= 0% - sem expressão, B = 1 – 10%, C = 11 – 50% e D = mais de 50%. Para a análise estatística sumarizamos como POSITIVO, as amostras cuja expressão de determinado antígeno foi maior que 10% (C e D). A ausência ou o encontro de menos de 10% das células coradas define a amostra como NEGATIVO (A e B). Para as secções imunocoradas serem negativas duas condições necessariamente foram preenchidas: 1) controles internos e/ou externos válidos e 2) menos de 10% de expressão na amostra;. Tais faixas permitem além da comparação com estudos internacionais minimizar o viés de subjetividade na análise de positividade, uma vez que esta foi executada pelo autor tal qual a prática cotidiana de observação de expressão ao microscópio óptico e não por um analisador de imagens.

A distribuição das positivities de CD 10, MUC 2, MUC 5AC, MUC 6 por amostra encontra-se nos anexos B, C e D.

3.6 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando-se teste qui-quadrado estimado por métodos de Monte Carlo quando necessário, para verificar relações entre fatores em tabelas de contingência. Foi considerado um nível de significância assumido foi 5% ($p < 0.05$).

Para análise da interação de expressão imuno-histoquímica com os tipos histológicos da classificação SBP2005 foi adotado o modelo logístico (modelo linear generalizado com distribuição binomial). Esse modelo possibilita estudar a relação entre diferentes níveis de expressões (efeito simultâneo de mais de duas variáveis, tal como diferentes níveis de expressões de imuno-histoquímica) e a ocorrência (presença ou ausência) de um determinado fenômeno de interesse.

Assim, as análises por regressões logísticas medem os efeitos das imuno-histoquímicas no risco do tumor ser de um determinado padrão (gástrico por exemplo).

O intercepto no modelo logístico é uma medida da probabilidade do tumor ser do padrão em estudo quando não existe expressão de nenhuma das imuno-histoquímicas no modelo (tumor quadruplamente negativo).

Quando o intercepto é não significativo ($p > 0.05$), a probabilidade do tumor ser do tipo em questão é constante igual a 50%, caso contrário a probabilidade da influência do marcador na possibilidade de se estar frente ao objeto em estudo é dada na coluna “efeito”. Os efeitos associados a cada uma das mucinas indica o quanto o risco do tumor aumenta se a imuno-histoquímica estiver expressa.

Quando a probabilidade associada ao intercepto é próxima a 50% e significativa, temos o erro padrão (mede a dispersão dos riscos observados na amostra) associado ao intercepto muito menor que a estimativa.

Os limites LI (limite inferior) e LS (limite superior) são calculados com base nas estimativas e nos erros padrões e indicam um intervalo de 95% de confiança para o efeito, ou seja, o que se espera ao se observar um novo paciente da mesma população da qual veio a amostra.

E o $p < 0.05$ mostra o quão plausível é a hipótese de não efeito (nula), se este valor for pequeno é indicio de que existe o efeito.

Toda análise estatística foi realizada usando o software R (version 2.8.0 for Macintosh).

3.7 CUSTEIO

O projeto não contou com subvenção de nenhuma instituição.

4 IMAGENS MORFOLÓGICAS E DE PERFIS IMUNO-HISTOQUÍMICOS

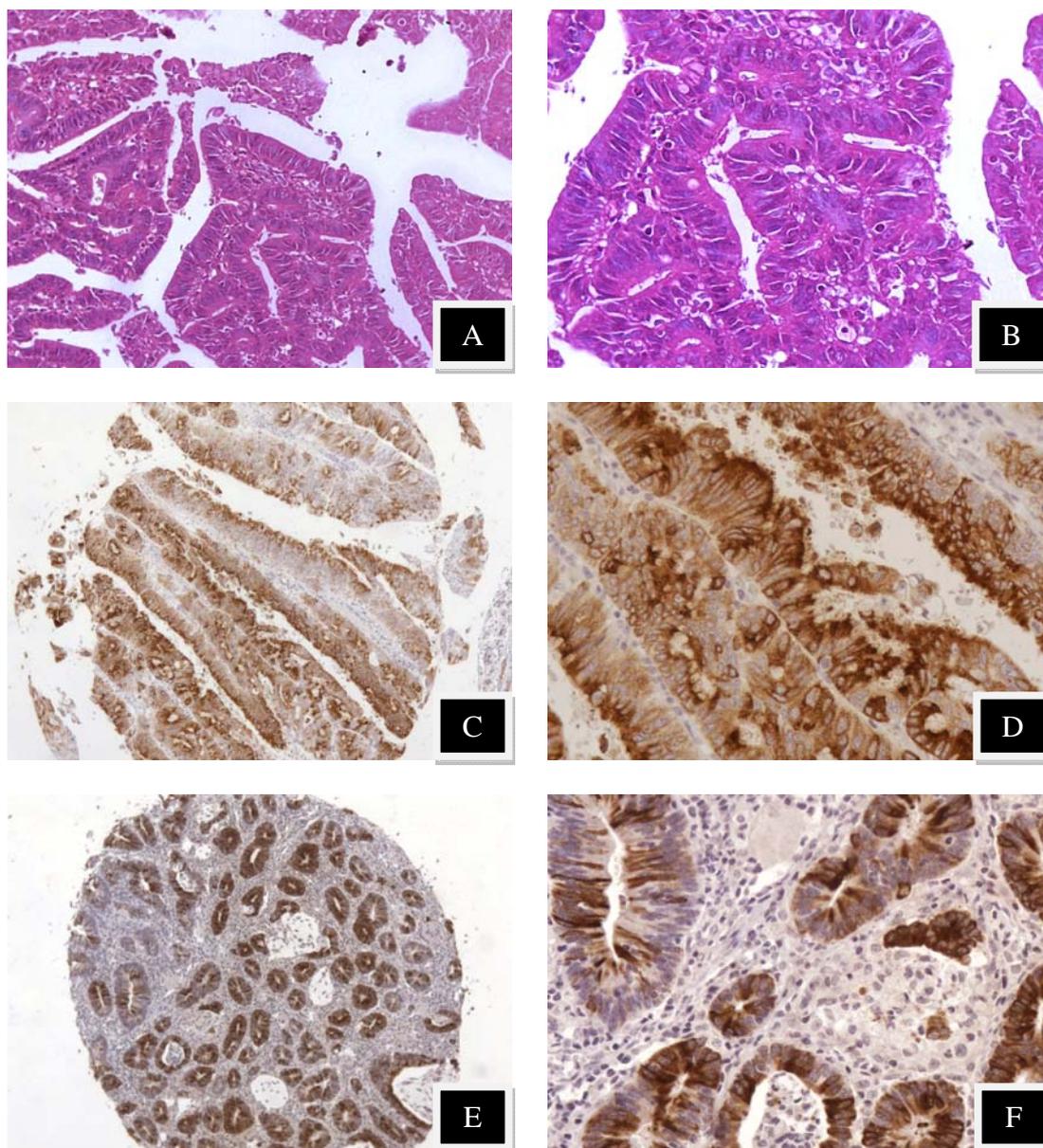


Figura 7: Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal

A: H/E 10x. Arranjo digitiforme com lúmen amplo e pouca variação de diâmetro;

B: Ampliação de Figura A, H/E 40x. Células cilíndricas altas, com citoplasma bem corado tendendo a eosinofílico e borda luminal bem demarcada;

C: TMA de SBP2005-1 com imuno-reatividade positiva para CD10. 10x;

D: Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Figura C. 40x; E- TMA de SBP2005-1 com imuno-reatividade positiva para MUC2. 10x; F- Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Figura E. 40x.

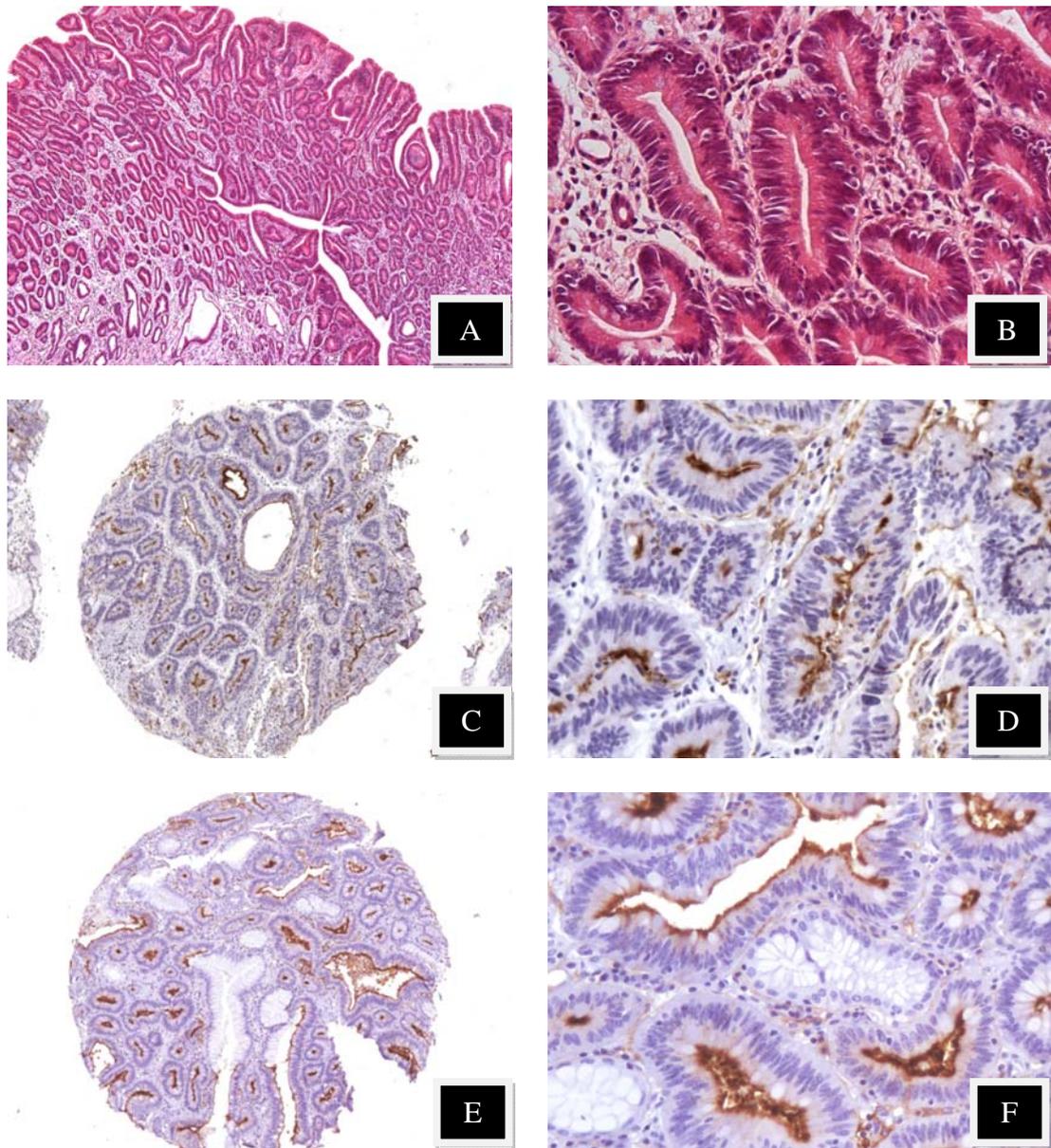


Figura 8: Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal

A: H/E 5x. Arranjo predominante tubular com lúmen estreito;

B: Ampliação de Figura 8A, H/E 40x. Detalhe dos túbulos com núcleos em pseudo-estratificação e aspecto alongado. Rarefação de células caliciformes;

C: TMA de SBP2005-2 com imuno-reatividade positiva para CD10. 10x;

D: Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Figura 8C. 40x;

E: TMA de SBP2005-2 com imuno-reatividade positiva para CD10. 10x;

F: Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Figura 8E. 40x.

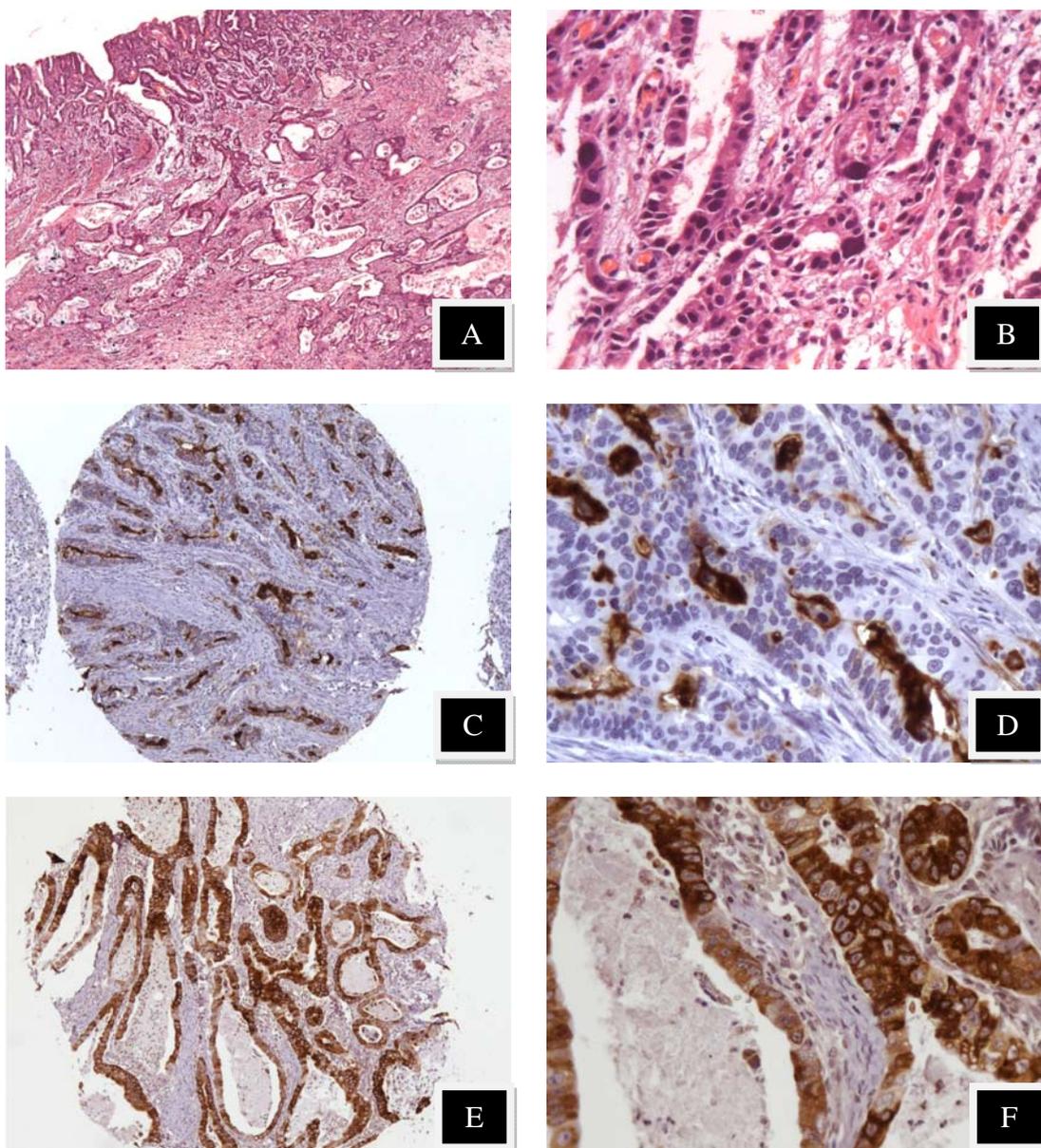


Figura 9: Adenocarcinoma tubular padrão gástrico

A: H/E 5x. Arranjos em estruturas tubulares com diâmetro, amplo e principalmente regular;

B: Ampliação de Figura 9A, H/E 40x. Células cubóides com citoplasma levemente basofílico e borda luminal é esmaecida. Pleomorfismo nuclear nítido;

C: TMA de SBP2005-3 com imuno-reatividade positiva para CD10. 10x;

D: Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Figura 9C. 40x;

E: TMA de SBP2005-3 com imuno-reatividade positiva para MUC5AC. 10x;

F: Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Figura 9E. 40x.

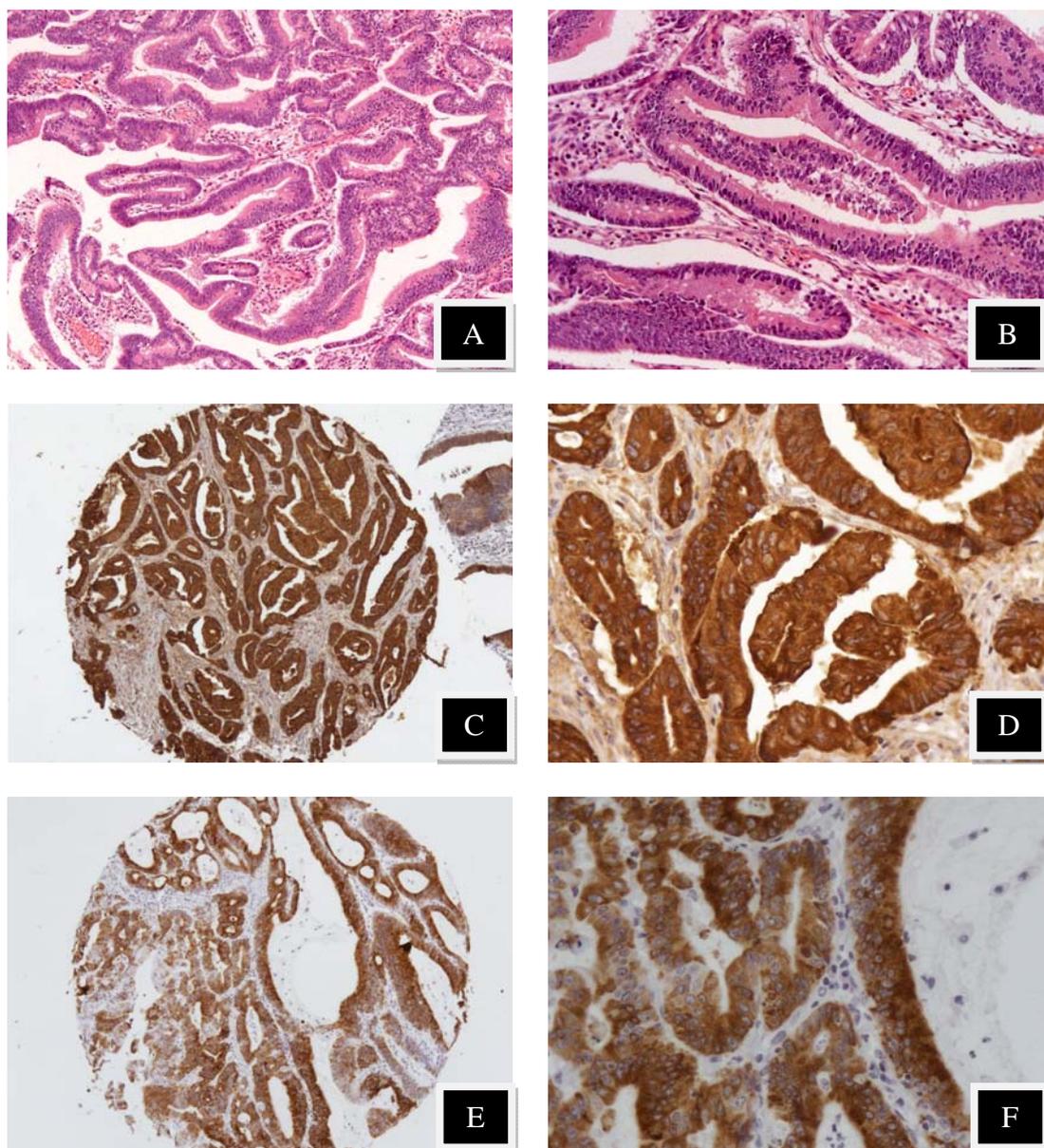


Figura 10: Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar
A: H/E 10x. Arranjo obrigatoriamente túbulo-papilífero;
B: Ampliação de Figura 10A, H/E 40x. Células com núcleos tendendo a esféricos, citoplasma eosinofílico com bordas luminais esmaecidas;
C: TMA de SBP2005-4 com imuno-reatividade positiva para MUC5AC. 10x;
D: Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Figura 10C. 40x;
E: TMA de SBP2005-4 com imuno-reatividade positiva para MUC2. 10x;
F: Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Figura 10E. 40x.

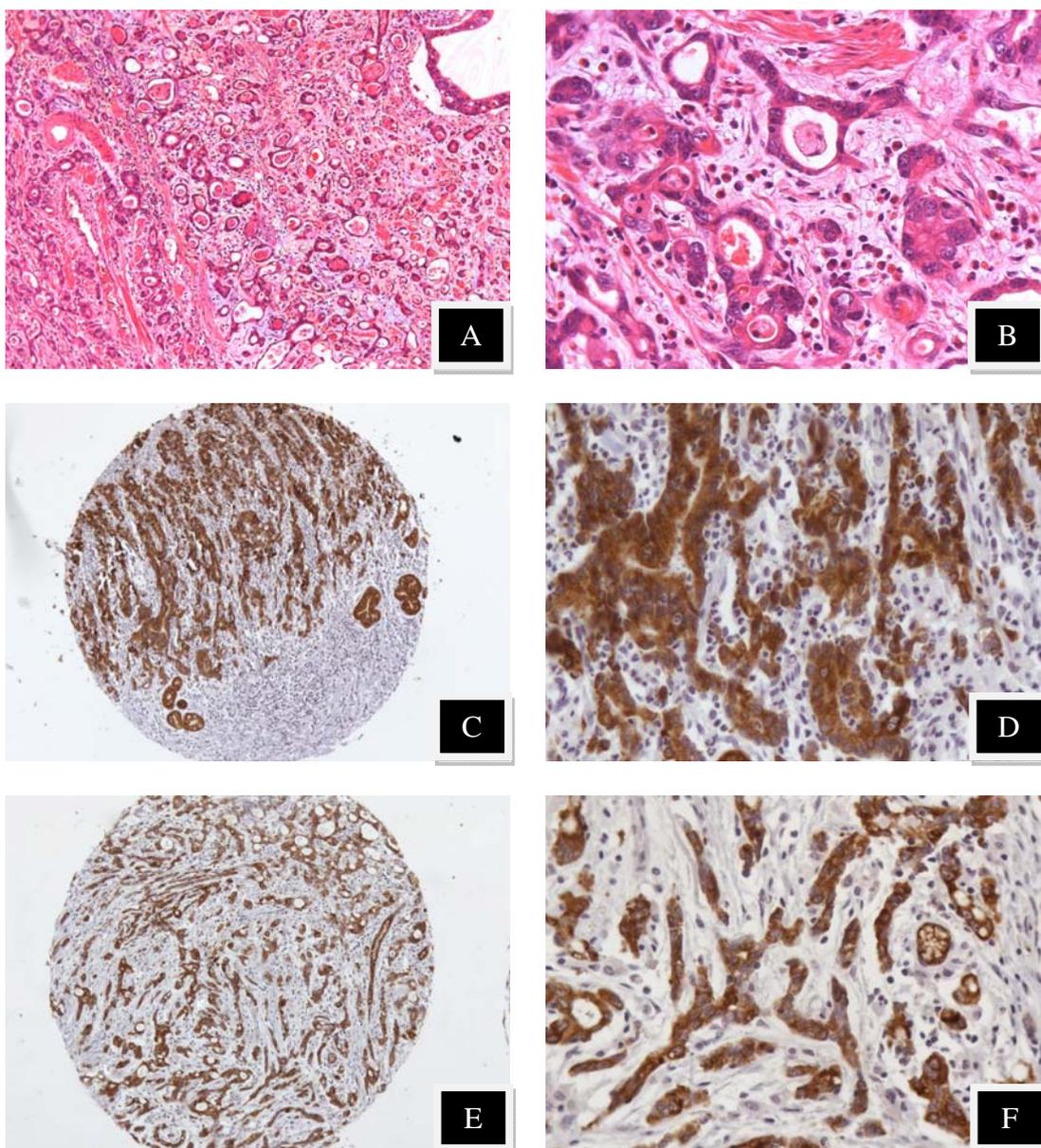


Figura 11: Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico

A: H/E 5x. Arranjo em túbulos de pequeno calibre, majoritariamente espiculados;

B: Detalhe da Figura A, H/E 40x. Células cubóides a achatadas com núcleo redondo, tendendo a vesiculoso e não raro com nucléolo evidente;

C: TMA de SBP2005-5 com imuno-reatividade positiva para MUC5AC. 10x;

D: Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Figura C. 40x;

E: TMA de SBP2005-5 com imuno-reatividade positiva para MUC6. 10x;

F: Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Figura E. 40x.

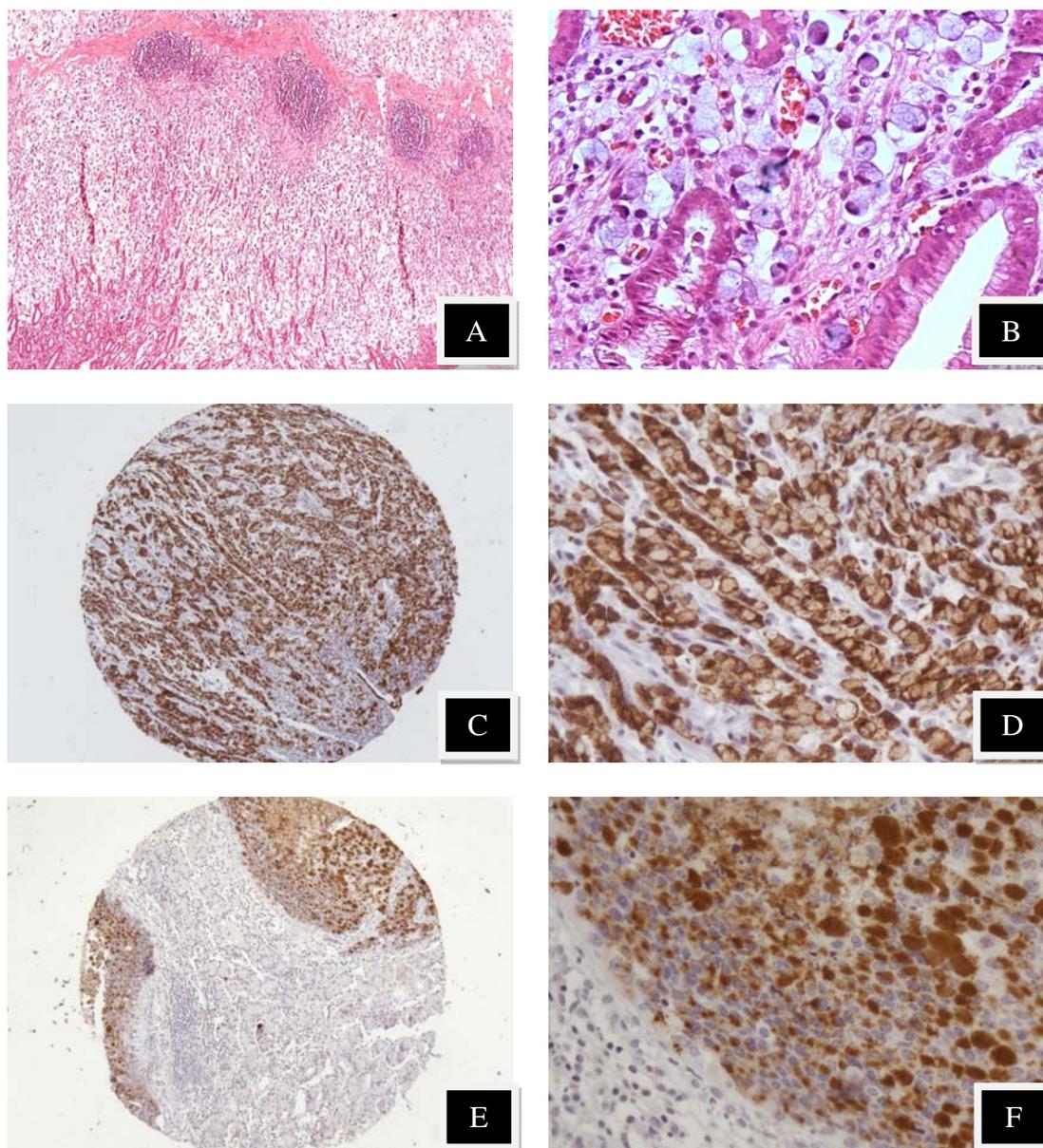


Figura 12: Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico

A: H/E 5x. Arranjo difuso e altamente celular;

B: Ampliação de Figura A, H/E, 40x. Células isoladas globosas, com núcleo periférico por acúmulo de muco intra-citoplasmático;

C: TMA de SBP2005-6 com imuno-reatividade positiva para MUC5AC. 10x;

D: Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Figura C. 40x;

E: TMA de SBP2005-6 com imuno-reatividade positiva para MUC6. 10x;

F: Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Figura E. 40x.

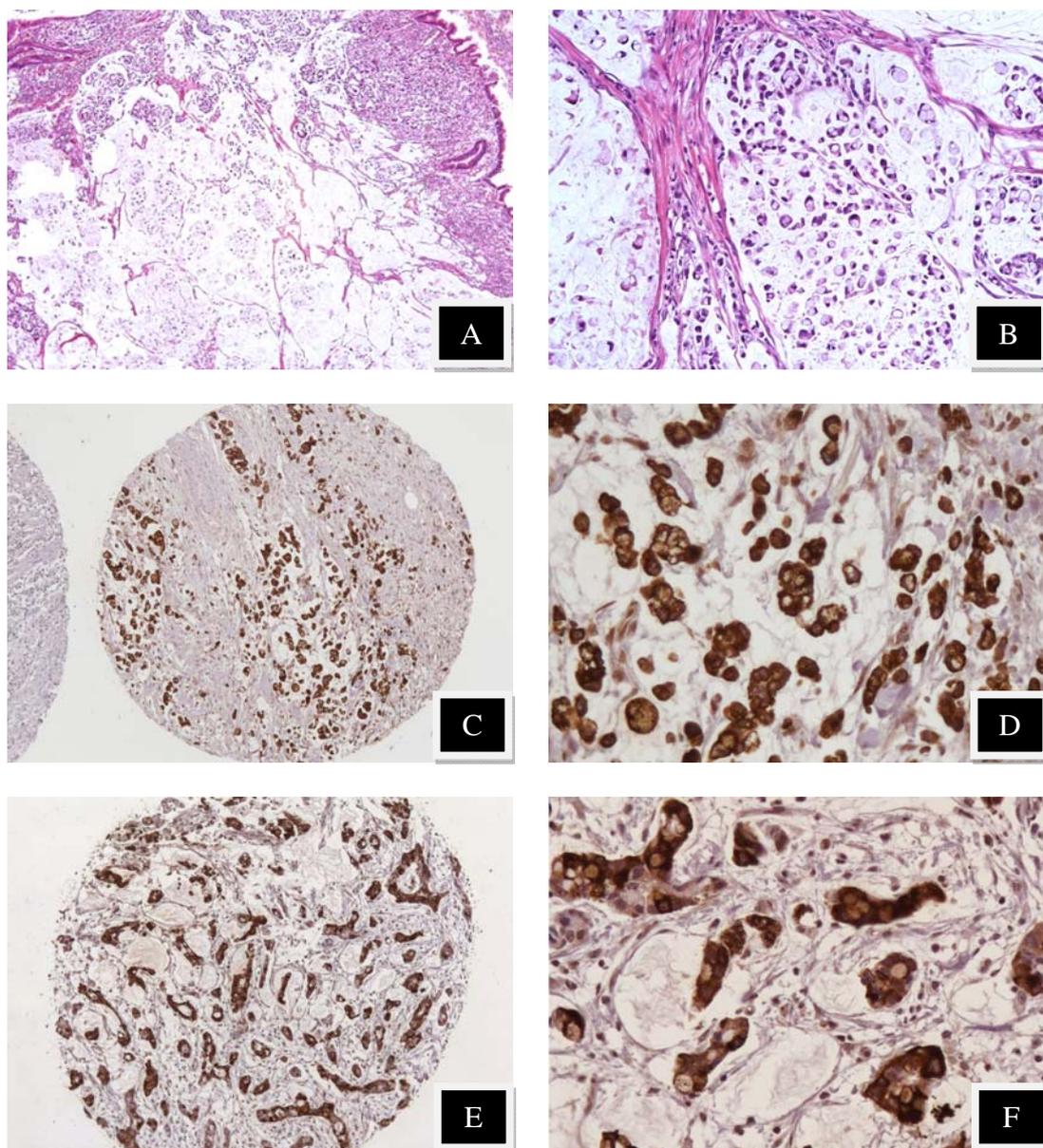


Figura 13: Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico
A: H/E 5x. Característica de muco extracelular sob a forma de “lagos mucosos”;
B: Detalhe de Foto 7A, H/E 20x. Células isoladas ou agrupadas imersas ou dispostas na periferia;
C: TMA de SBP2005-7 com imuno-reatividade positiva para MUC5AC. 10x;
D: Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Foto 7C. 40x;
E: TMA de SBP2005-7 com imuno-reatividade positiva para MUC2. 10x;
F: Detalhe da marcação imuno-histoquímica de Foto 7E. 40x.

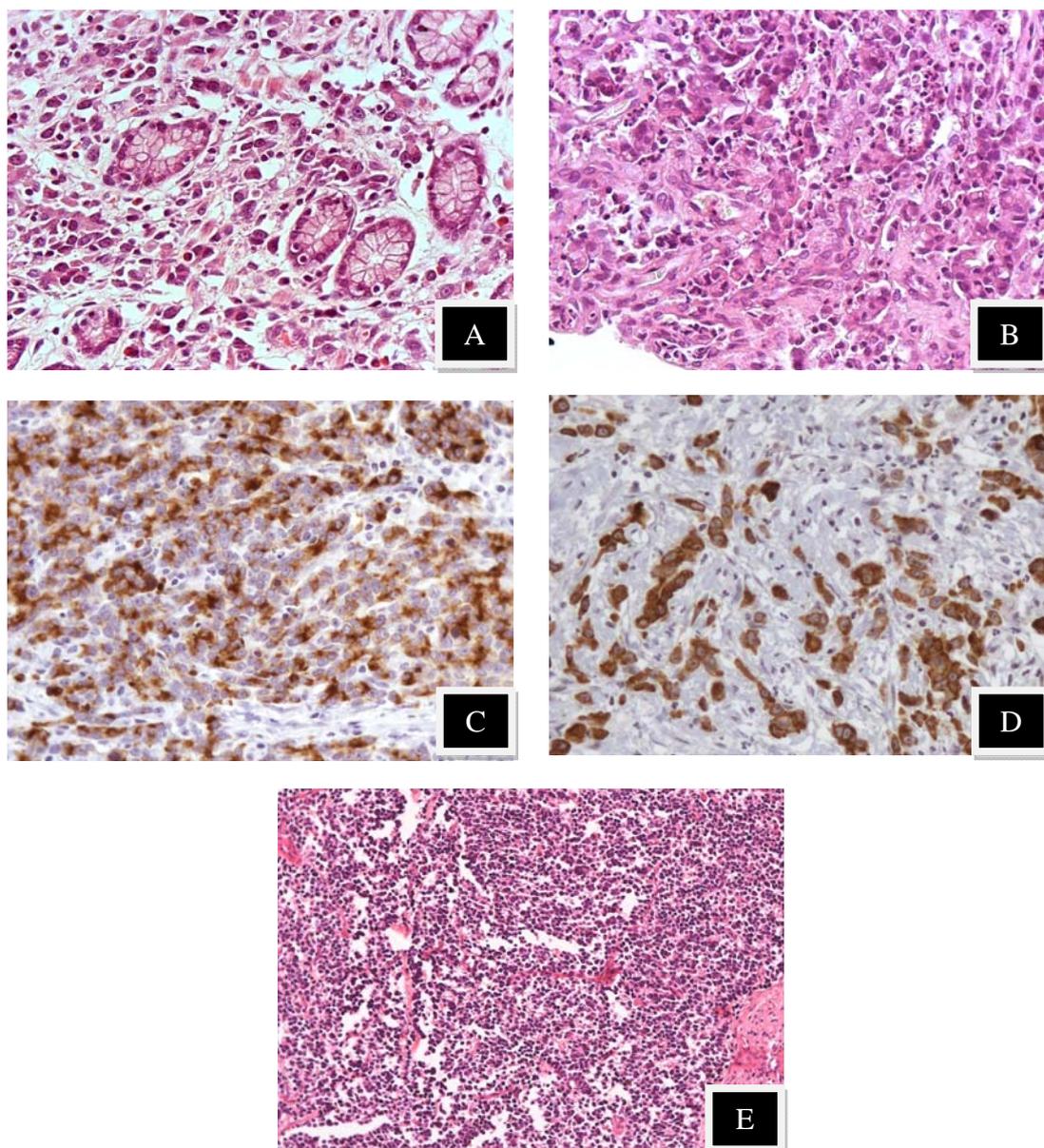


Figura 14: Adenocarcinoma pouco diferenciado

A: H/E 40x. Células isoladas com citoplasma inconspícuo e nucléolo evidente;

B: Adenocarcinoma pouco diferenciado, H/E 40x. Células pequenas agrupadas em cordões ou em blocos sólidos e alta relação núcleo-citoplasma;

C: TMA de SBP2005-8 com imuno-reatividade positiva para MUC5AC. 10x;

D: TMA de SBP2005-8 com imuno-reatividade positiva para MUC6. 10x;

E: Carcinoma indiferenciado H/E, 10x. Célula indiferenciada comumente lembrando um linfócito.

5 RESULTADOS

5.1 DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO AS CLASSIFICAÇÕES MORFOLÓGICAS

O presente estudo baseia-se nos espécimes cirúrgicos de 272 pacientes (casos). Em 4 desses casos, foram estudadas duas neoplasias distintas e concomitantes (tumor múltiplo). Dentre os 268 casos com neoplasia única, foram detectados 31 com mais de um tipo histológico SBP2005 concomitante no mesmo tumor (focos) totalizando 307 amostras, que constituem o universo da presente análise.

Sua distribuição conforme os tipos histológicos propostos na classificação da SBP2005 estão expostos na Tabela 6:

Tabela 6: Distribuição das amostras segundo classificação da SBP2005

SBP2005	Casos	Área	Focos	Amostras
1. Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	10	1		11
2. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	8			8
3. Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	57	2	6	65
4. Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	42		1	43
5. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	42		4	46
6. Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico	18		3	21
7. Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	10		4	14
8. Adenocarcinoma pouco diferenciado	84	1	13	98
9. Carcinoma indiferenciado	1			1
Total	272	4	31	307

A partir deste dado, passamos a estudar como um mesmo grupo os casos de adenocarcinoma pouco diferenciado e o indiferenciado.

Uma tentativa de compreensão de aspectos comuns a alguns dos tipos histológicos levou-nos a agrupá-los nos padrões também propostos na classificação SBP2005, verificando-se assim na tabela 7 que o padrão gástrico reúne 62,53% do total de casos (189 casos).

Tabela 7: Distribuição das amostras segundo padrões de SBP2005

SBP2005	TOTAL		
Padrão intestinal (PI)	19		
Padrão gástrico (PG)	189	Tubular (PGT)	Mucinoso (PGM)
		154	35
Padrão pouco diferenciado (PPD)	99		
TOTAL	307		

Um aspecto que merece destaque quanto a validação dos padrões é a análise dos 31 casos de tumores únicos com focos de tipos histológicos distintos (tabela 6).

Como exposto na tabela 8, todos esses casos apresentavam variações do padrão gástrico ou pouco diferenciado, com predominância da associação de um tipo pertencente ao padrão gástrico com um do padrão pouco diferenciado (80,64%) e desses a mais freqüente foi o adenocarcinoma tubular padrão gástrico (SBP2005 - 3) com o adenocarcinoma pouco

diferenciado (SBP2005 - 8) (11/25 – 44.00% ou 35.48% do total). Em nenhum dos casos com múltiplos tumores ou múltiplas áreas encontrou-se um dos tipos caracterizados como intestinais ($p=0.02$).

Tabela 8: Combinações encontradas em tumores com dois tipos histológicos distintos

Tipos SBP2005	Número de casos com duas amostras
3 - 8	11
3 - 5	1
3 - 7	1
4 - 5	1
4 - 7	1
4 - 8	3
5 - 6	1
5 - 8	5
6 - 7	1
6 - 8	3
7 - 8	3
Total	31 casos

Por outro lado, todos os 4 casos com tumor múltiplo (duas áreas) a morfologia permaneceu inalterada, sendo 2 casos com duas áreas de adenocarcinoma tubular padrão gástrico (SBP2005 - 3), 1 caso de adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal (SBP2005 - 1) e 1 caso de adenocarcinoma pouco diferenciado (SBP2005 - 8).

A marcante divergência entre os conceitos que baseiam as classificações fica evidente no fato das 173 amostras classificadas como tipo intestinal segundo Laurén encontrarem-se distribuídas em 154 como padrão gástrico tubular e 19 padrão intestinal da SBP2005, conforme observado na tabelas 6 e 8.

Tabela 9: Distribuição segundo classificação de Laurén

	Intestinal (PI)	Difuso (PD)	Total
Total	173	134	307

A análise de cada um dos tipos histológicos demonstra:

Todos os 19 casos classificados segundo SBP2005 como de padrão intestinal também foram classificados como intestinais segundo Laurén.

Também observamos concordância de 100% nos adenocarcinomas pouco diferenciados segundo SBP2005 (98/98) classificados como “difusos” segundo Laurén, o mesmo ocorrendo com os adenocarcinomas mucinosos mucocelulares (21/21) e os adenocarcinomas mucinosos muconodulares (14/14).

Em acentuado contraste com o verificado nas classes anteriores, verificou-se grande discrepância entre as classificações no que tange aos casos que segundo a SBP2005 corresponderam a variantes tubulares atribuídas a padrão gástrico, quase todas classificadas como de padrão intestinal segundo Laurén: 65/65 padrão tubular, 43/43 padrão túbulo-papilífero gástrico foveolar e 45/46 padrão microtubular gástrico, totalizando

tal discrepância em 153/154 destas formas tubulares e variantes, tornando esse grupo como o merecedor da máxima atenção na presente tese. Vale ressaltar o caso classificado discordante do tipo microtubular, pois neste os lumens eram filiformes que de forma consensual entre os revisores foi alocado como padrão difuso de Laurén.

Tabela 10: Relação das classificações da SBP2005 e Laurén

SBP2005	Laurén		
	Intestinal	Difuso	Total
1) Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	11	0	11
2) Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	8	0	8
3) Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	65	0	65
4) Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	43	0	43
5) Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	45	1	46
6) Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico	0	21	21
7) Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	0	14	14
8) Adenocarcinoma pouco diferenciado	0	98	98
9) Carcinoma indiferenciado	0	1	1
Total	173	134	307

p <0.0001

5.2 DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFORME APRESENTAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

5.2.1 Tomando por base os tipos histológicos da classificação SBP2005

5.2.1.1 Gênero

Observou-se leve predomínio do gênero feminino (56.25%), sem significância estatística; entretanto, em números absolutos, os tipos SBP2005 - 1 e 2 (PI) tiveram distribuição próximo da igualdade, os SBP2005 - 3, 4 e 5 (PGT) predominaram no gênero feminino com destaque para o SBP2005 - 3 com 43 casos (81.13%), o tipo SBP2005 - 7 e SBP2005 - 8 mostraram-se predominantes no gênero masculino (90.00% e 59.52%).

Tabela 11: Distribuição por gênero dos AG segundo tipo SBP2005

SBP2005	Gênero		
	Masc	Fem	Total
1. Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	4	6	10
2. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	4	4	8
3. Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	14	43	57
4. Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	10	32	42
5. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	19	23	42
6. Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico	8	10	18
7. Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	9	1	10
8. Adenocarcinoma pouco diferenciado	50	34	84
9. Carcinoma indiferenciado	1	-	1
Total	119	153	272

p=0.26 (masc – masculino / fem – feminino)

5.2.1.2 Idade

Na avaliação por média etária (média da casuística - 61.99 anos, idade máxima de 102 anos e mínima de 15 anos) os tipos bem diferenciados (SBP2005 - 1 e SBP2005 - 4) apresentaram as maiores médias e os tipos caracterizados por células pequenas e isoladas (SBP2005 - 6 e SBP2005 - 8) com as menores médias.

As mulheres tiveram médias etárias mais altas nos tipos SBP2005 - 1, 2, 4 e 7, todavia, com média etária geral menor que os homens (61.62 anos).

Tabela 12: Distribuição por média etária dos AG segundo tipo SBP2005

SBP2005	Idade média		
	Masc	Fem	Geral
1. Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	68.66	75.00	72.88
2. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	61.25	67.00	64.12
3. Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	62.69	62.14	62.55
4. Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	63.45	74.60	66.17
5. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	63.59	59.68	61.78
6. Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico	57.87	55.60	56.61
7. Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	59.00	77.00	60.8
8. Adenocarcinoma pouco diferenciado	61.24	57.24	59.63
9. Carcinoma indiferenciado	56.00	-	56.00
Média etária geral:	62.13	61.62	61.99

p<0.05 (masc – masculino / fem – feminino)

5.2.1.3 Distribuição anatômica

A distribuição das amostras nas regiões anatômicas gástricas não mostrou associação com a classificação segundo a SBP2005 ($p = 0.944$), embora haja discreto predomínio da localização em corpo nesta casuística.

Tabela 13: Distribuição anatômica das amostras de AG segundo tipo SBP2005

SBP2005	Localização					Total
	Cárdia	Corpo	Antro	Difusa	SI	
1. Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	0	6	2	0	3	11
2. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	0	4	4	0	0	8
3. Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	3	33	21	0	8	65
4. Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	0	21	21	0	1	43
5. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	1	28	15	1	1	46
6. Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico	0	12	6	2	1	21
7. Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	0	4	9	1	0	14
8. Adenocarcinoma pouco diferenciado	3	55	39	1	0	98
9. Carcinoma indiferenciado	0	1	0	0	0	1
Total	7	164	117	5	14	307

SI: sem informação

5.2.1.4 Tamanho

Realizou-se a distribuição por tamanho da neoplasia, $p = 0.0646$, denotando significância marginal. Houve concentração de áreas tumorais entre as medidas de 1.1 a 5 cm 48.55% e 85.50% apresentam medidas entre 1.1 a 10 cm (Tabela 14). Destaca-se a alta porcentagem (27.27%) de SBP2005 - 1 com até 1.0 cm e que apenas os tipos SBP2005 - 4 e SBP2005 - 7 têm concentração de áreas neoplásicas em medida maior que 5.0 cm.

Tabela 14: Relação da SBP2005 com o tamanho.SBP2005

SBP2005	Tamanho				SI	Total
	Menor/ igual a 1.0 cm	1.1 a 5.0cm	6.1 a 10.0cm	mais de 10cm		
1. Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	3	3	3	1	1	11
2. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	1	6	1	0	0	8
3. Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	4	29	19	2	5	59
4. Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	1	17	21	3	0	42
5. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	1	22	16	3	0	42
6. Adenocarcinoma mucinoso mucocelular padrão gástrico	1	11	4	2	0	18
7. Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	0	4	6	0	0	10
8. Adenocarcinoma pouco diferenciado	3	42	31	7	2	85
9. Carcinoma indiferenciado	0	0	1	0	0	1
Total	14	134	102	18	8	276

SI: sem informação

5.2.1.5 Tipos macroscópicos

A tipificação ainda demonstrou forte significância estatística ($p < 0.0001$) quanto a segregação por tipos macroscópicos (Tabela 15).

As áreas tipificadas como SBP2005 - 1 e 2 (PI) exibiram, quando precoces, macroscopia sem depressão (tipo macroscópico 2 - TM2).

Nos tipos SBP2005 - 3, 5, 6 e 8 há predomínio das formas deprimidas se precoce ou avançado (TM5), tendo o SBP2005 - 8 a maior concentração de TM6 (50%).

Exceção dentre os tipos contemplados nos padrões não intestinais, o tipo túbulo-papilífero (SBP2005 - 4) exhibe áreas, se precoces, com predomínio em TM2 e se avançado foi o único a ser TM3 e concentra 43.75% dos casos que mimetizaram precoce à macroscopia (TM7).

As áreas avançadas apresentam como padrão macroscópico predominante o úlcero-infiltrativo (TM5) para os tipos do PG (PGT e PGM) e PPD, enquanto os PI apresentam proporção similar dos padrões macroscópicos TM4 e TM5.

Tabela 15: Relação SBP2005 e o tipo macroscópico

SBP2005	Tipo macroscópico (TM)								Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
1. Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	2	5	0	2	1	0	0	1	11
2. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	3	4	0	0	1	0	0	0	8
3. Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	12	10	0	4	25	1	7	0	59
4. Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	1	2	3	5	29	1	1	0	42
5. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	10	0	0	8	20	2	2	0	42
6. Adenocarcinoma mucinoso mucocelular padrão gástrico	8	0	0	2	4	3	1	0	18
7. Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	0	0	0	0	10	0	0	0	10
8. Adenocarcinoma pouco diferenciado	7	1	0	5	60	7	5	0	85
9. Carcinoma indiferenciado	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Total	43	22	3	26	151	14	16	1	276

1- Precoce com depressão; 2- Precoce sem depressão; 3- Avançado Tipo Borrmann I (vegetante /polipóide); 4- Avançado Tipo Borrmann II (ulcerado); 5- Avançado Tipo Borrmann III (úlceroinfiltrativo); 6- Avançado tipo Borrmann IV (infiltrativo-linite plástica); 7- Avançado Tipo Borrmann V (tipo intermediário-neoplasia avançada); 8- sem informe

5.2.1.6 Estadiamento

Ao se avaliar a relação da classificação da SBP2005 (tabela 6) e o estadiamento (T) do TNM – 2002 (Iriya, Cury *et al.*, 2005) após avaliação microscópica e agrupados em precoce e avançado. Não houve neoplasia restrita a mucosa em nenhum dos tipos estudados e quando avançados o acometimento até a serosa foi o predominante.

Observa-se distribuição das amostras SBP2005 - 1 e 2 como precoces (72.72% e 87.5%), todos os demais tipos com predomínio de T avançado (Tabela 16).

Os tipos SBP2005 - 7 e 9 só foram diagnosticados quando avançados. Os demais tipos exibiram as seguintes porcentagens: SBP2005 - 3 – 66.15%, SBP2005 - 4 – 93.02%, SBP2005 - 5 – 71.73%, SBP2005 - 6 – 61.90% e SBP2005 - 8 88.77%.

Tabela 16: Relação entre estadiamento (T) e tipos da SBP2005

SBP2005	Precoce	Avançado	Total
1. Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	8	3	11
2. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	7	1	8
3. Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	22	43	65
4. Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	3	40	43
5. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	13	33	46
6. Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico	8	13	21
7. Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	0	14	14
8. Adenocarcinoma pouco diferenciado	11	87	98
9. Carcinoma indiferenciado	0	1	1
Total	72	235	307

p<0.0001

A força dessa constatação é reafirmada ao avaliarmos segundo os padrões (Tabela 17) havendo um crescente na proporção de casos avançados (PI<PGT<PGM<PPD).

Tabela 17: Relação entre estadiamento e padrões da SBP2005

SBP2005	Precoce	Avançado
PI	15	4 (21.05%)
PGT	38	116 (75.32%)
PGM	7	28 (80.00%)
PPD	11	88 (88.88%)

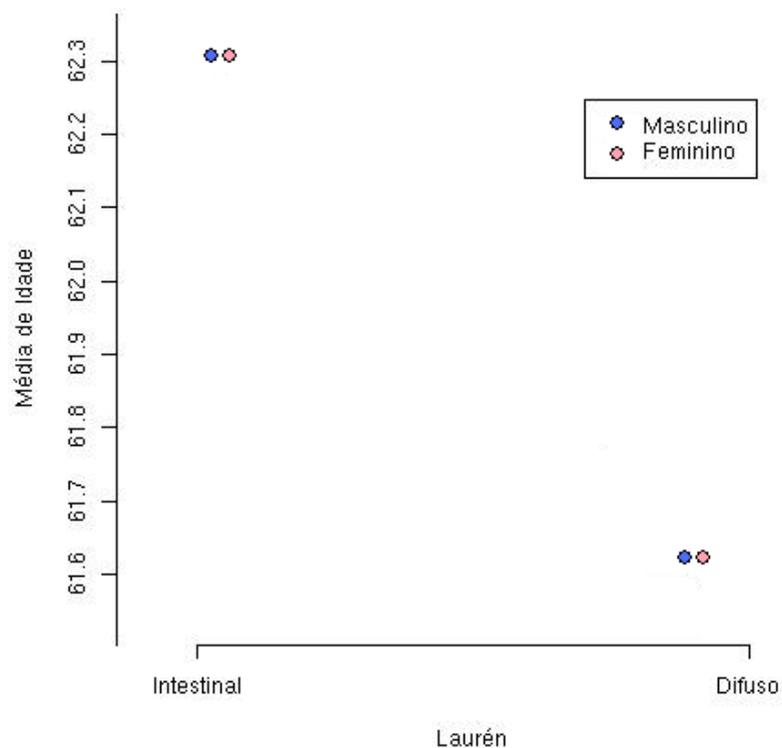
p<0.0001

5.2.2 Análise conjunta da distribuição da faixa etária, gênero e conforme padrões das classificações de Laurén e SBP2005

A relação entre gênero, idade e padronização em estudo foi avaliada em forma gráfica.

A primeira avaliação contemplou Laurén e evidenciou queda na faixa etária de acometimento entre os padrões (Intestinal – 62.3 anos, $p < 0.0001$ e Difuso – 61.6 anos, $p < 0.02$); todavia, sem distinção entre os gêneros (gráfico 1).

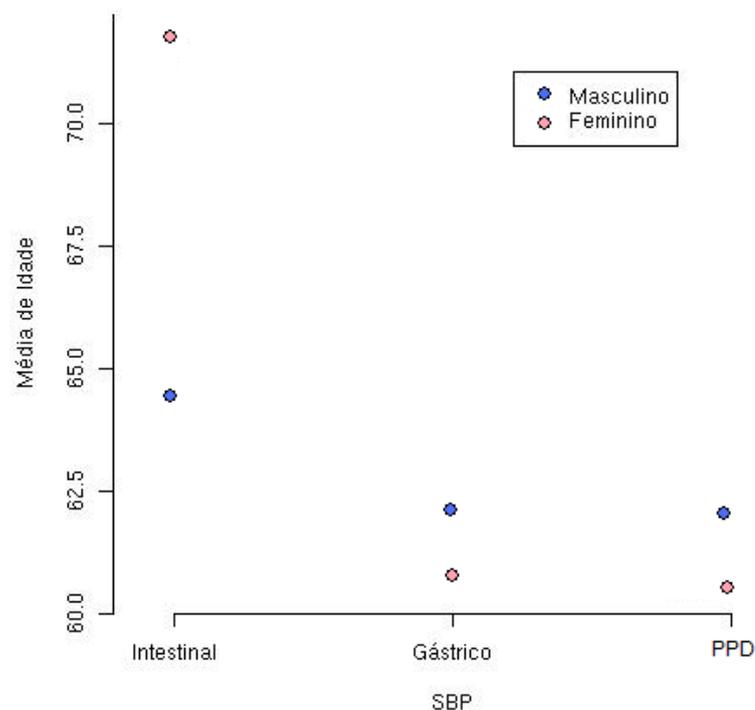
Gráfico 1: Média de idade pela classificação de Laurén



No segundo gráfico há a mesma relação frente as padronizações (PI, PG e PPD) propostas na SBP2005.

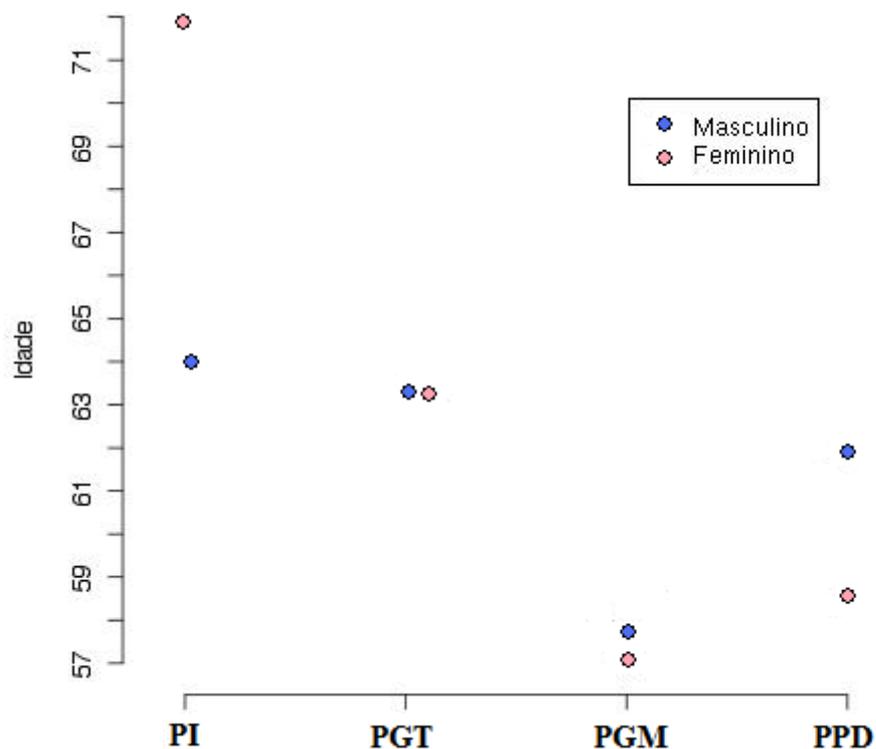
Há dissociação dos gêneros e constata-se similaridade quanto a idade média de acometimento entre o padrão gástrico e o padrão pouco diferenciado (PPD). Ao se avaliar a diferença entre os padrões PG (homens: 62.1 anos e mulheres: 60.7) e o PPD (homens: 62.0 e mulheres: 60.5) como de meses (1 mês para homens e 2 meses para mulheres - $p > 0.05$), mas mantendo-se diferenciados; contudo, comportamento díspare se padrão intestinal em gênero feminino 71.8 anos (69 a 74.6 anos) e gênero masculino 64.7 anos (60.5 a 68.5).

Gráfico 2: Média de idade pela classificação SBP



A mesma avaliação frente a proposição de padrões, promove uma nova mudança na distribuição dos casos, com manutenção da distinção em dois vetores. O padrão intestinal se mantém com a maior média etária sendo a diferença entre mulheres (71.8 anos) e homens (64.7 anos) significativa. A curva sobre declínio contínuo no gênero feminino (PGT 64.4 anos e PGM 57 anos) e no gênero masculino declínio não significativo entre PI e PGT e acentuado frente ao PGM (57.9 anos). Os vetores têm ponto de convergência entre os padrões gástricos onde o vetor masculino assume média etária maior que o feminino. Ambas as curvas sofrem deflexão ascendente para ambos os gêneros no PPD com médias etárias de 58.8 anos para o gênero feminino e 62.9 anos para o gênero masculino.

Gráfico 3: Distribuição da média etária dos gêneros pelos padrões propostos



5.3 PERFIL DE MUCINAS CONFORME TIPOS HISTOPATOLÓGICOS

5.3.1 Mucinas de “padrão intestinal” (MUC 2 e CD10)

5.3.1.1 MUC 2

A relação entre MUC 2, marcador de células caliciformes, e os tipos da SBP2005 mostrou-se intensa (qui-quadrado: $p < 0.0001$) apontando o MUC2 como importante marcador na identificação dos tipos do padrão intestinal, SBP2005 - 1 (70.00%) e SBP2005 - 2 (87.50%) e grande expressão em SBP2005 - 7 (92.30%), conforme exposto na tabela 18. O SBP2005 - 4 exibe importante negatividade (60.46%), muito similar ao SBP2005 - 8 (63.73%). Nos demais tipos há variação em torno de 50.00% dos casos com leve predomínio de casos negativos para essa mucina. A exceção é o tipo histológico tubular gástrico - SBP2005 - 3 que tem maior número de casos positivos.

Tabela 18: Expressão de MUC 2 por tipos da SBP2005

SBP2005	A	B	C	D
1. Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	0 (0.00%)	3 (20.00%)	6 (60.00%)	1 (10.00%)
2. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	0 (0.00%)	1 (12.50%)	5 (62.50%)	2 (25.00%)
3. Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	18(32.14%)	9 (16.07%)	19(33.93%)	10(17.86%)
4. Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	20(46.51%)	6(13.95%)	12(27.91%)	5(11.63%)
5. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	15(34.88%)	7(16.28%)	13(30.23%)	8(18.60%)
6. Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico	6 (31.58%)	5(26.32%)	5 (26.32%)	3(15.79%)
7. Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	1 (7.69%)	0 (0.00%)	2 (15.38%)	10 (76.92%)
8. Adenocarcinoma pouco diferenciado	35(38.46%)	23(25.27%)	18(19.78%)	15(16.48%)
9. Carcinoma indiferenciado	1(100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

A- Ausência de expressão; B- Expressão até 10%; C- Expressão de 10 a 50% e D- Expressão em mais de 50% das células

Ao se agrupar por padrões, verifica-se que todas as amostras classificadas como PI expressaram MUC 2 e nas amostras dos tipos mucinosos PGM (SBP2005 - 6 e 7) há expressão em 62.49% dos casos. De outra parte, os tipos histológicos tubulares gástricos (PGT) e os pouco diferenciados (PPD), apresentaram menor quantidade de amostras positivas para MUC2. Tal distribuição mostrou-se estatisticamente significativa (qui-quadrado: $p = 0.00086$).

Tabela 19: Expressão de MUC 2 por padrões da SBP2005

SBP2005	A	B	C	D
PI	0 (0.00%)	3 (16.67%)	12 (66.67%)	3 (16.67%)
PGT	53 (37.32%)	22 (15.49%)	44 (30.98%)	23 (16.19%)
PGM	7 (21.87%)	5 (15.62%)	7 (21.87%)	13 (40.62%)
PPD	36 (39.13%)	23 (25.00%)	18 (19.57%)	15 (16.30%)

5.3.1.2 CD10

Como complementação na caracterização da fenotipagem intestinal, avaliou-se a imuno-expressão de CD10 característico de células absortivas intestinais bem diferenciadas.

No global, a distribuição desta mucina não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os tipos histológicos ($p = 0.2138$). Destaque-se apenas a maior presença deste marcador nas amostras do tipo tubular bem diferenciado (SBP2005 -1).

Tabela 20: Expressão de CD10 por tipos da SBP2005

SBP2005	A	B	C	D
1. Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	5 (50.00%)	1 (10.00%)	1 (10.00%)	3 (30.00%)
2. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	5 (71.43%)	1 (14.29%)	1 (14.29%)	0 (0.00%)
3. Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	31 (53.45%)	14 (24.14%)	7 (12.07%)	6 (10.34%)
4. Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	25 (59.52%)	5 (11.90%)	5 (11.90%)	7 (16.67%)
5. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	28 (66.12%)	7 (16.28%)	6 (13.95%)	2 (4.65%)
6. Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico	6 (33.33%)	10 (55.56%)	2 (11.11%)	0 (0.00%)
7. Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	8 (66.67%)	2 (16.67%)	1 (8.33%)	1 (8.33%)
8. Adenocarcinoma pouco diferenciado	46 (51.69%)	18 (20.22%)	16 (17.98%)	9 (10.11%)
9. Carcinoma indiferenciado	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

5.3.2 Composição dos resultados obtidos com os dois marcadores “de padrão intestinal”

A composição dos achados de reatividade para MUC2 e CD10, previamente publicados como marcadores de mucosa intestinal (MUC2 e CD10) originando os “escores”, ESCORE 0 = ambas reações negativas; ESCORE 2 = ambas reações positivas e ESCORE 1 = uma reação positiva e outra negativa, revelou a distribuição exposta na tabela 21.

Ainda que tal distribuição ao longo dos tipos histológicos não tenha demonstrado significância estatística ($p = 0.1390$), observa-se que a grande maioria das amostras de tipo intestinal tenham exibido pelo menos uma destas mucinas, o que ocorreu em cerca de metade dos casos de variações de tipos tubulares gástricos (SBP2005 - 3, 4 e 5). Enquanto o tipo mucocelular (SBP2005 - 6) mostrou apenas 42.9% de amostras reativas para pelo menos uma destas mucinas, as amostras de tipo muconodular mostraram reatividade elevada, em níveis similares à obtida pelas amostras de tipo intestinal

Tabela 21: Relação das positivities dos marcadores intestinais (MUC2/CD10) e tipos da SBP2005

SBP2005	0	1	2
1. Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	3 (27.27%)	4 (36.36%)	4 (36.36%)
2. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	1 (12.50%)	6 (75.00%)	1 (12.50%)
3. Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	31 (47.69%)	26 (40.00%)	8 (12.31%)
4. Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	20 (46.51%)	17 (39.53%)	6 (13.95%)
5. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	21 (45.65%)	21 (45.65%)	4 (8.70%)
6. Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico	12 (57.14%)	8 (38.10%)	1 (4.76%)
7. Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	1 (7.14%)	11 (78.57%)	2 (14.29%)
8. Adenocarcinoma pouco diferenciado	52 (53.06%)	34 (34.69%)	12 (12.24%)
9. Carcinoma indiferenciado	1(100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

$p = 0.139$

O apontado acima ganha certa força estatística (qui-quadrado: $p = 0.06065$) quando a análise é feita na composição dos padrões propostos pela SBP (tabela 22), verificando-se que 78.95% das amostras classificadas como PI, exibem um ou ambas as reações positivas, o que ocorreu em 59.99% dos casos de PGM.

Tabela 22: Relação das positivities dos marcadores intestinais (MUC2/CD10) e padrões da SBP2005

SBP2005	0	1	2
PI	4 (21.05%)	10 (52.63%)	5 (26.32%)
PGT	72 (46.75%)	64 (41.55%)	18 (11.7%)
PGM	14 (40%)	18 (51.42%)	3 (8.57%)
PPD	53 (53.54%)	34 (34.34%)	12 (12.12%)

5.3.3 Mucinas de “padrão gástrico” (MUC 5AC e MUC 6)

5.3.3.1 MUC5AC

A distribuição da reatividade para mucina MUC5AC, considerada típica de células foveolares, é exposta na tabela 23. Os tipos histológicos mucinosos (SBP2005 - 6 e 7) mostraram elevada imuno-expressão desta mucina, enquanto as variações tubulares gástricas (SBP2005 - 3, 4 e 5) apresentaram reatividade intermediária, similar ao verificado nas amostras do tipo tubular intestinal moderadamente diferenciado (SBP2005 - 2) e nas amostras de adenocarcinomas pouco diferenciados. Os menores índices de

reatividade para MUC5AC foram verificados nas amostras de adenocarcinoma tubular bem diferenciado (SBP2005 - 1).

Tabela 23: Expressão de MUC5AC por tipos da SBP2005

SBP2005	A	B	C	D
1. Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	4 (40.00%)	3 (30.00%)	2 (20.00%)	1 (10.00%)
2. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	2 (25.00%)	1 (12.50%)	3 (37.50%)	2 (25.00%)
3. Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	24 (40.68%)	11 (18.64%)	10 (16.95%)	14 (23.73%)
4. Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	19 (46.34%)	4 (9.76%)	8 (19.51%)	10 (24.39%)
5. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	13 (30.23%)	6 (13.95%)	11 (25.58%)	13 (30.23%)
6. Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico	1 (5.00%)	1 (5.00%)	5 (25.00%)	13 (65.00%)
7. Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	1 (7.69%)	1 (7.69%)	3 (23.08%)	8 (61.54%)
8. Adenocarcinoma pouco diferenciado	34 (36.96%)	17 (18.48%)	21 (22.83%)	20 (21.74%)
9. Carcinoma indiferenciado	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

p = 0.028

A avaliação pelos padrões propostos na classificação da SBP não houve significância estatística (p = 0.4119).

5.3.3.2 MUC 6

A mucina MUC 6, relatada como expressa nas células do colo glandular e na porção glandular da mucosa do tipo pilórico mostrou-se mais frequentemente expressa nas amostras do tipo histológico mucocelular SBP2005 - 6 (63.16%) e no tipo microtubular SBP2005 - 5 (56.82%). Sua expressão foi consideravelmente elevada tipo tubular intestinal bem diferenciado SBP2005 - 1 (60%) e baixa nas amostras do tipo mucinoso muconodular (30,77 %), nos pouco diferenciados (25,0%) e nos demais tubulares gástricos (SBP2005 - 3 – 38,33% e SBP2005 - 4 – 31,7%).

Tabela 24: Expressão de MUC 6 por tipos da SBP2005

SBP2005	A	B	C	D
1. Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	3 (30.00%)	1 (10.00%)	3 (30.00%)	3 (30.00%)
2. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	3 (37.50%)	1 (12.50%)	3 (37.50%)	1 (12.50%)
3. Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	28 (46.67%)	9 (15.00%)	16 (26.67%)	7 (11.67%)
4. Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	24 (58.54%)	4 (9.76%)	10 (24.39%)	3 (7.32%)
5. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	18 (40.91%)	1 (2.27%)	18 (40.91%)	7 (15.91%)
6. Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico	2 (10.53%)	5 (26.32%)	9 (47.37%)	3 (15.79%)
7. Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	8 (61.54%)	1 (7.69%)	1 (7.69%)	3 (23.08%)
8. Adenocarcinoma pouco diferenciado	57 (61.96%)	12 (13.04%)	14 (15.22%)	9 (9.78%)
9. Carcinoma indiferenciado	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

p = 0.0246

A avaliação pelos padrões propostos na classificação da SBP mostra que, embora considerado marcador de diferenciação gástrica, MUC 6 mostrou-se presente nas amostras classificadas como PI (55.55%), expressa em metade dos casos PGM, sendo menos freqüente nas amostras de PGT (42.08 %) e nos PPD (24.73%).

Tabela 25: Expressão de MUC 6 por padrões da SBP2005

SBP2005	A	B	C	D
PI	6 (33.33%)	2 (11.11%)	6 (33.33%)	4 (22.22%)
PGT	70 (48.27%)	14 (9.65%)	44 (30.34%)	17 (11.72%)
PGM	10 (31.25%)	6 (18.75%)	10 (31.25%)	6 (18.75%)
PPD	58 (62.37%)	12 (12.90%)	14 (15.05%)	9 (9.68%)

p = 0.044

5.3.3.3 Composição dos resultados obtidos com as duas mucinas “de padrão gástrico”

A composição dos achados de reatividade para MUC5AC e MUC 6, previamente publicados como marcadores de mucosa de tipo gástrico, originando os “escores”, ESCORE 0 = ambas reações negativas; ESCORE 2 = ambas reações positivas e ESCORE 1 = uma reação positiva e outra negativa, revelou a distribuição exposta na tabela 26.

Observa-se que a grande maioria das amostras de tipos mucinosos tenha exibido pelo menos uma destas mucinas, salientando-se que 57.14% daquelas de tipo mucocelular (SBP2005 - 6) tiveram reatividade para ambas. Surpreendeu-nos o encontro de mais de metade das amostras com clássica

morfologia de tipos intestinais (SBP2005 - 1 e 2) exibindo pelo menos uma das chamadas “mucinas gástricas” e em especial, a positividade para ambas em 27.27% das amostras de adenocarcinoma tubular de tipo intestinal bem diferenciado (SBP2005 - 1) e, mais ainda, em 37.50% daquelas de adenocarcinoma tubular de tipo intestinal moderadamente diferenciado (SBP2005 - 2), superior ao encontrado nos ditos tipos tubulares gástricos (SBP2005 - 3, 4 e 5).

Tabela 26: Relação das positivities das mucinas gástricas (MUC5AC/MUC6) e tipos da SBP2005

SBP2005	0	1	2
1. Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	5 (45.45%)	3 (27.27%)	3 (27.27%)
2. Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	2 (25.00%)	3 (37.50%)	3 (37.50%)
3. Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	33 (50.77%)	17 (26.15%)	15 (23.08%)
4. Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar	20 (46.51%)	15 (34.88%)	8 (18.60%)
5. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	17 (36.96%)	9 (19.57%)	20 (43.48%)
6. Adenocarcinoma mucinoso mucocelular (células em anel de sinete) padrão gástrico	3 (14.29%)	6 (28.57%)	12 (57.14%)
7. Adenocarcinoma mucinoso muconodular padrão gástrico	2 (14.29%)	9 (64.29%)	3 (21.43%)
8. Adenocarcinoma pouco diferenciado	50 (51.02%)	32 (32.65%)	16 (16.33%)
9. Carcinoma indiferenciado	1 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

p = 0.00083

Ao se efetuar tal comparação de mucinas gástricas frente aos padrões propostos pela classificação SBP (tabela 27), observa-se a positividade de ambos marcadores no PGM e, embora a positividade de um ou dois marcadores presente no PI e no PGT, aquele apresenta números percentuais maiores que o considerado à morfologia como gástrico.

Tabela 27: Relação das positivities das mucinas gástricas (MUC5AC/MUC6) e padrões da SBP2005

SBP2005	0	1	2
PI	7 (36.84%)	6 (31.58%)	6 (31.58%)
PGT	70 (45.45%)	41 (26.62%)	43 (27.93%)
PGM	5 (14.28%)	15 (42.86%)	15 (42.86%)
PPD	51 (51.52%)	32 (32.32%)	16 (16.16%)

p = 0.093

5.3.4 Análise multivariada do perfil de imuno-expressão dos diversos marcadores conforme os padrões morfológicos

Com objetivo de avaliar o possível significado da combinação dos perfis da imuno-expressão, realizamos adicionalmente a comparação das relações dos padrões morfológicos.

Utilizou-se a regressão linear para aferir o quão característico é a marcação imuno-histoquímica dos binômios determinantes de linhagem intestinal (MUC 2/CD 10) ou gástrica (MUC 5AC/MUC 6).

5.3.4.1 Marcadores “intestinais”

Na relação das amostras de PGT por PI constata-se há estimativa negativa dos marcadores, ou seja, ao estarem expressas indicam PI sendo o MUC2 característico por ser 6.26 vezes mais frequente no PI do que PGT e 1.09 vezes ($p>0.05$) se CD10.

Tabela 28: Possibilidade de PGT frente PI mediante positividade dos marcadores intestinais (MUC2/CD10)

Mucina	Estimativa	DP	Efeito (*)	LI 95%	LS 95%	p
Intercepto	3,2695	0,5839	0,9634	0,8933	0,9880	< 0,0001
MUC2	-1,8354	0,6910	6,2678	1,9959	19,6832	0,0079
CD10	-0,0941	0,7607	1,0986	0,2836	4,2566	0,9016

Na relação PGM por PI (Tabela 29) e PGM por PGT (Tabela 30) se reafirma as observações contidas nas tabelas R13 e R14, que apontaram para a similaridade de expressão entre os tipos do PI e o PGM em especial o SBP2005 - 7. Os elementos para tal afirmação são:

Na tabela 29 - (1) intercepto com $p>0.05$ na comparação com PI e (2) expressões de imuno-histoquímica que não dissociam os padrões PGM e PI

Na tabela 30 - (1) intercepto negativo com p expressivo demonstrando que a ausência de expressão (MUC2/CD10) aponta para PGT e (2) expressão de MUC 2 tem efeito de 2.73 vezes em se ter um PGM na avaliação de casos com citologia de PG.

Tabela 29: Possibilidade de PGM frente PI mediante positividade dos marcadores intestinais (MUC2/CD10)

Mucina	Estimativa	DP	Efeito	LI 95%	LS 95%	p
Intercepto	1,1416	0,6158	0,7580	0,4837	0,9128	0,0638
MUC2	-0,7054	0,7640	0,4939	0,1477	1,6513	0,3559
CD10	-0,2883	0,9005	0,7495	0,1677	3,3506	0,7489

Tabela 30: Possibilidade de PGM frente PGT mediante positividade dos marcadores intestinais (MUC2/CD10)

Mucina	Estimativa	DP	Efeito	LI 95%	LS 95%	p
Intercepto	-2,0147	0,3461	0,1177	0,0634	0,2081	< 0,0001
MUC2	1,0077	0,4683	2,7393	1,3901	5,3981	0,0314
CD10	-0,3913	0,6350	1,4789	0,5906	3,7031	0,5377

Não há relevância no uso das mucinas intestinais em casos classificados como PPD, reafirmando os dados das Tabelas 21 e 22.

5.3.4.2 Marcadores “gástricos”

Da mesma forma que avaliado para os marcadores “intestinais”, realizou-se o conjunto de confrontos por regressão logística dos padrões propostos frente os marcadores “gástricos”.

Repetindo-se a seqüência de avaliações, não houve relevância estatística no estudo de PGT por PI.

Na tabela 31 observa-se intercepto negativo com p não significante (50% de probabilidade) demonstrando que a ausência de expressão

(MUC5AC/MUC6) ao se avaliar os casos PGM vs PI, aponta para PI, fato reforçado pela negatividade da estimativa de MUC6 ao indicar a mesma tendência reafirmando a tabela 25. Todavia, o mais relevante dado desta avaliação é o risco aumentado em 15.68 vezes de se estar frente ao PGM ao se ter MUC5AC.

Tabela 31: Possibilidade de PGM frente PI mediante positividade das mucinas gástricas (MUC5AC/MUC6)

Mucina	Estimativa	DP	Efeito	LI 95%	LS 95%	p
Intercepto	-1,1586	0,7171	0,2389	0,0715	0,5614	0,1062
MUC5AC	2,7529	0,8067	15,6881	3,2277	76,2511	0,0006
MUC6	-0,4500	0,7888	0,6376	0,1359	2,9923	0,5683

A avaliação entre os padrões singulares desta tese (Tabela 32) demonstra que a ausência de mucinas gástricas nas amostras classificadas como PG na classificação SBP original em verdade apontam para o PGT e a expressão de MUC5AC é categórica em apontar o PGM validando assim os dados sugeridos pelas tabelas 26 e 27.

Tabela 32: Possibilidade de PGM frente PGT mediante positividade das mucinas gástricas (MUC5AC/MUC6)

Mucina	Estimativa	DP	Efeito	LI 95%	LS 95%	p
Intercepto	-3,5263	0,6458	0,0286	0,0082	0,0944	< 0,0001
MUC5AC	3,2120	0,7149	24,8287	6,1153	100,8066	< 0,0001
MUC6	-0,5216	0,5006	0,5936	0,2225	1,5834	0,2970

Na avaliação do PPD frente os padrões PGT e PGM conquanto a expressão de MUC5AC e MUC6 apontou que na comparação com PGT a expressão de MUC6 reforça em 2.73 vezes a possibilidade de ser PPD (Tabela 33) e como taxativa a presença de MUC5AC como indicativa de PGM (26.12 vezes maior) (Tabela 34).

Tabela 33: Possibilidade de PPD frente PGT mediante positividade das mucinas gástricas (MUC5AC/MUC6)

Mucina	Estimativa	DP	Efeito	LI 95%	LS 95%	p
Intercepto	0,2410	0,1843	0,5600	0,4700	0,6462	0,1910
MUC5AC	-0,1554	0,3263	0,8561	0,4516	1,6228	0,6338
MUC6	1,0070	0,3767	2,7374	1,3082	5,7278	0,0075

Tabela 34: Possibilidade de PPD frente PGM mediante positividade das mucinas gástricas (MUC5AC/MUC6)

Mucina	Estimativa	DP	Efeito	LI 95%	LS 95%	p
Intercepto	3,4140	0,6749	0,0319	0,0087	0,1100	< 0,0001
MUC5AC	-3,2238	0,7535	25,1234	5,7370	110,0198	< 0,0001
MUC6	0,5365	0,5640	1,7100	0,5661	5,1652	0,3410

6 DISCUSSÃO

O estudo parte da reanálise das lâminas resultantes de procedimentos cirúrgicos oncológicos excisionais de adenocarcinomas gástricos (AG) com origem inquestionável na mucosa própria do órgão realizados na Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP. Neste que é o primeiro estudo a analisar criticamente a classificação proposta pela Sociedade Brasileira de Patologia, 2005, os tipos histológicos revistos pelo autor e pelo coordenador daquela classificação, professor Kiyoshi Iriya, foram submetidos à pesquisa imuno-histoquímica dos perfis de mucina próprios da mucosa gástrica e da mucosa intestinal.

6.1 ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS DOS CASOS ESTUDADOS E RELAÇÕES COM O PERFIL MORFO-IMUNO-HISTOQUÍMICO DOS ADENOCARCINOMAS GÁSTRICOS

6.1.1 RESULTANTE DA REANÁLISE E DADOS DO LAUDO

6.1.1.1 Aspectos Gerais

Os adenocarcinomas gástricos são descritos como mais comuns no gênero masculino que no feminino na proporção de 2:1 e predomínio do tipo

intestinal segundo Laurén (Luinetti, Fiocca *et al.*, 1998; Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000; Kamangar, Dores *et al.*, 2006), sendo a idade ora apontando ausência de impacto do gênero na evolução dos carcinomas gástricos (Mendoza, Herrera *et al.*, 2008; Park, Lee *et al.*, 2009), ora relatando o gênero masculino como fator independente de pior sobrevida (Kim, Kim *et al.*, 2002). A presente série distribuiu-se com relação inversa a literatura apresentando razão: masculino:feminino de 1:1,28, mas média etária geral de 61.99 anos ($p < 0.05$), aspecto também observado em alguns outros estudos (Rohde, Bauer *et al.*, 1991; Kim, Kim *et al.*, 2002; Park, Lee *et al.*, 2009).

6.1.1.2 A Classificação de Laurén

Embora a medicina vivencie avanços exponenciais nas formas diagnósticas e terapêuticas ainda hoje a classificação mais amplamente utilizada para o AG foi descrita por Laurén em 1965 (Lauren, 1965) e dividindo os carcinomas gástricos, unicamente, pelo arranjo celular. Tamanha simplicidade ao mesmo tempo em que a torna reprodutível, obscurece aspectos que segregam os diversos tipos de adenocarcinomas gástricos.

Na revisão que fizemos conforme os critérios de Laurén, no presente estudo encontramos 56.35% (173 de 307) das amostras caracterizadas como padrão intestinal e os demais 43.65% como padrão difuso, não havendo aqui nenhum caso que exibisse amostras de padrão intestinal co-existindo com outras de padrão gástrico, o que difere de alguns trabalhos em que tais tipos mistos representam até 10% (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000).

A frequência de casos do padrão intestinal chega a 80% em áreas endêmicas de alta incidência (figura 2) com a porção do antro a mais acometida (Lauren e Nevalainen, 1993; Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000), muito embora os mesmos autores apresentem a tendência temporal de “migração” dos tumores para o terço superior e a mudança para o padrão gástrico de Laurén.

A proporção por nós obtida de quase 1:1 dos tipos de Laurén concorda com achados obtidos em estudo japonês com 936 pacientes divididos em três décadas sob análise (70, 80 e 90), que apresentou 54.42% de casos do tipo intestinal no último período da análise, o que significou queda em metade da proporção da década de 70 (Miyahara, Niwa *et al.*, 2007).

A localização mais freqüente em corpo gástrico observada nesta tese vai na mesma linha das observações de aumento proporcional de adenocarcinomas gástricos na porção proximal e classificados como de padrão difuso nas áreas de maior incidência (Stewart. e Kleihues, 2003; Parkin, Bray *et al.*, 2005; Crew e Neugut, 2006; Vieth e Stolte, 2006; Jacob, Gama-Rodrigues *et al.*, 2007).

Recente publicação do Serviço de Cirurgia Gastroenterológica do HC/FMUSP com 1021 casos operados de 1971 a 1998, embora constatasse a principal sede como o terço distal, já apontava aumento da frequência de casos de localização proximal nos últimos anos (Jacob, Gama-Rodrigues *et al.*, 2007). Aliados a esses informes, nosso encontro de 164 amostras em corpo gástrico (53.24%), 99 das quais de tipo pouco diferenciado (60.36%) representa uma reafirmação da mudança do perfil de apresentação dos adenocarcinomas gástricos também entre nós.

6.1.1.3 Classificação proposta pela Sociedade Brasileira de Patologia, 2005

No oriente, principalmente no Japão, tem força a classificação de Nakamura (Nakamura, Sugano *et al.*, 1968) que leva em consideração a diferenciação das células do AG, dividindo-os em diferenciados e indiferenciados. Em 1998 a Japanese Gastric Cancer Association (Japanese Gastric Cancer, 1998), apresentou proposta de classificação que ressalta a importância de se individualizar os tipos histológicos dos AG.

O grande diferencial da proposta brasileira (Iriya, 2002; Iriya, Cury *et al.*, 2005) é ter por base os dois critérios: a célula e seu arranjo, determinando tipos e padrões (Tabela 2).

Uma constatação morfológica que muito valorizamos no presente trabalho, a nosso ver demonstrando a importância da classificação da SBP2005 foram as associações encontradas entre os 9 tipos da SBP2005 quando em áreas distintas na mesma peça cirúrgica (tumor múltiplo) e quando no mesmo tumor mais de um tipo estava presente (focos).

Em havendo tumor multicêntrico o mesmo tipo esteve sempre presente em ambos, apontando que o mesmo mecanismo de tumorigênese esteve presente na mucosa.

Em havendo dois tipos histológicos coexistindo na mesma neoplasia, as associações ocorreram quer entre os tipos compreendidos no padrão gástrico, quer entre estes e os tipos do padrão pouco diferenciado, não havendo a coexistência desses (PG e PPD) com os tipos do padrão intestinal. Isso possibilita a inferência de se estar frente a, ao menos, dois reais padrões de neoplasia na mucosa gástrica.

Neste estudo constatamos muitas situações em que as classificações de Laurén e SBP2005 alocam os casos de modo concordante. Colocamos, de outra parte, em evidência, os pontos em que houve a divergência, a qual se deu nos tipos compreendidos no padrão gástrico tubular (adenocarcinoma tubular padrão gástrico) (SBP2005 - 3), adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico – foveolar (SBP2005 - 4) e adenocarcinoma microtubular padrão gástrico (SBP2005 - 5) que a nosso ver demandará no futuro especial atenção, já que este tipo com características morfológicas peculiares, ainda não é relatado na literatura internacional.

Classificamos 20 amostras (6.51% do total) como padrão intestinal da classificação SBP-2005. No que tange à divisão por tipos histológicos próprios desse padrão constatamos que o adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal e o adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal quase não diferiram nos aspectos clínico-morfológicos. Ambos tiveram distribuição por gênero ao redor de 50% e distribuição do estômago equivalente entre proximal e distal. O tipo SBP2005 - 1 teve no gênero feminino alta média etária tanto frente a média geral, como ao masculino, reforçado pela amplitude de quase sete anos. Essas diferenças se atenuam no tipo SBP2005 - 2 com o gênero masculino chegando a ter média menor que a geral.

Como esses tipos foram todos classificados por nós no padrão intestinal (PI) de Laurén, é possível a concordância com estudo que os aponta como mais comuns em pacientes acima de 65 anos e maior média etária em mulheres. Nos casos desse padrão (Rohde, Bauer *et al.*, 1991)

apontaram, além de maior idade, a localização proximal como fatores de pior prognóstico.

Com relação ao tamanho das amostras do PI há divisão equitativa no SBP2005 - 1 com três amostras nos três primeiros intervalos e um caso com dimensão maior que 10 cm, já o tipo SBP2005 - 2 apresenta nítida concentração entre 1 e 5 cm. Todavia, o tamanho não teve relação com o estadiamento tumoral uma vez que este foi considerado precoce em 78.94% das amostras. Já o tipo macroscópico, a tendência a formação de massas não ulceradas quando precoce evidencia a tendência ao crescimento luminal (não infiltrativo) que perdura nas formas avançadas, quando se apresenta principalmente com a forma Borrmann II.

Os tipos SBP2005 - 3, 4 e 5 compõem o grupo proposto como padrão gástrico tubular. Todos apresentam a idade mais elevada no gênero feminino como característica, ainda que tal diferença seja menos evidente nos casos do tipo SBP2005 - 3, e máxima nos casos do tipo SBP2005 - 5.

Com relação à localização, tanto os casos do tipo SBP2005 - 3 como SBP2005 - 5 mostraram-se mais freqüentes no corpo gástrico enquanto o tipo SBP2005 - 4 mostrou distribuição igualitária região corporal e antral.

Outros aspectos similares dos tipos 3 e 5 são o tamanho, predominando na faixa entre 1.0 e 5.0 cm e as características macroscópicas, seja quando precoce, ao exibir aspecto ulcerado, seja quando avançados, quando se apresentam mais freqüentemente como Borrmann III.

O tipo SBP2005 - 4 apresenta, proporcionalmente, a segunda maior porcentagem de tumores com mais de 5.0cm (57.14%) e aspecto quando

precoce similar aos tumores PI, além de ser o único tipo a ter áreas classificadas como Borrmann I.

Os tipos SBP2005 - 6 e 7 inseridos no padrão gástrico da SBP2005 e aqui incluídos no padrão gástrico mucinoso, apresentaram importantes diferenças em sua apresentação clínico-morfológica, o que valoriza sua compreensão como tipos diferentes: os estudados, a começar pela distribuição entre os gêneros. O adenocarcinoma mucocelular - SBP2005 - 6 teve discreto predomínio no feminino, enquanto o tipo muconodular – SBP2005-7 mostrou marcante predomínio masculino. Quanto a idade a média geral de ambos ficou abaixo da média geral da casuística (SBP2005 - 6 = 56.61 anos e SBP2005 - 7 = 60.80 anos). Quanto a localização o tipo mucocelular - SBP2005 - 6 ocupa principalmente o corpo, enquanto o tipo muconodular -SBP2005 - 7 foi o único a prevalecer no antro. O tamanho também os difere, por ser o tipo SBP2005 - 7 aquele com maior média (60%) e não exibir áreas menores que 1.0 cm, sendo também o único tipo, dentre os principais, a não ter se apresentado como neoplasia precoce, mas sempre com tumor avançado.

(Fang, Wu *et al.*, 2009) estudando 1612 casos dos quais 128 casos de carcinomas de células em anel de sinete, compatível com SBP2005 – 6, e 48 carcinomas cuja descrição morfológica corresponde ao tipo muconodular SBP2005 - 7 apontou, nos casos de estágio I ou II maior agressividade do AG muconodular . Esta questão permanece em aberto como demonstrado por estudo japonês comparando o AG mucinoso frente aos demais tipos, concluindo não haver diferença conquanto o

comportamento biológico, mesmo esses tumores exibirem grande tamanho e estadio avançado (Hidaka, Tanaka *et al.*, 2008), a semelhança do observado na presente análise.

Quanto ao SBP2005 - 6 observou-se forma precoce, mas chama a atenção que embora apenas uma área foi detectada com menos de 1.0cm (maior concentração entre 1 e 5.0 cm), oito de 18 áreas/amostras formam consideradas precoces, todas de aspecto ulcerado. Estudo com 93 casos de carcinoma de células em anel de sinete compatível com SBP2005 - 6 em comparação a 590 casos de outros tipos obteve distribuição entre os gêneros e de idade semelhantes aos aqui observados e encontrou prognóstico semelhante aos demais tipos quando precoce, sendo sombrio quando avançado mas não pelo estadiamento "T" e sim tendência de invasão vascular (Yokota, Kunii *et al.*, 1998). Outro estudo coreano com os mesmos princípios reforça o pior prognóstico observado em tumores de células em anel de sinete (Li, Kim *et al.*, 2007).

Os casos de adenocarcinoma pouco diferenciado (tipos SBP2005 - 8 e 9, aqui agregados) apresentam idade média abaixo da média geral do estudo, acometimento principal do gênero masculino, localização em corpo, tipo macroscópico ulcero-infiltrativo, predominando os tumores localmente avançados. Quando precoces, seu aspecto predominante foi ulcerado.

Estes tipos estiveram no centro da análise de casuística de trabalho sobre Borrmann IV que apontou predomínio de PPD (120 de 199) e pior prognóstico quando comparados com outros tipos (Kim, Kim *et al.*, 2002). Isso vem ao encontro do observado em nosso estudo: dentre os 14 casos

Borrmann IV, sete mostraram-se como adenocarcinomas pouco diferenciados - SBP2005 – 8, salientando-se que nenhum caso de padrão intestinal e nenhum do tipo SBP2005 – 7 apresentou-se como de padrão Borrmann IV.

Diversas outras características aproximam os adenocarcinomas mucinosos mucocelulares SBP2005 - 6 com os pouco diferenciados (SBP-2005 - 8). Em recente estudo de 3.362 adenocarcinomas de estômago, (Park, Lee *et al.*, 2009) verificaram que esses dois tipos ocorrem em pacientes mais jovens, quando detectados em fase precoce exibem aspecto em depressão e quando avançados tendem a um aspecto difuso.

Estudo com 1.473 pacientes gastrectomizados com intuito curativo (R0), classificando os tumores segundo Nakamura inferiu que se AG com mais de 8 cm exibiam impacto independente na sobrevida (Saito, Osaki *et al.*, 2006). Naquele estudo, todos os 12 casos com mais de 10 cm classificáveis como indiferenciados também tinham T avançado, demonstrando a potencial gravidade dos casos que aqui agregamos como indiferenciados ou pouco diferenciados.

De modo sintético, validando a progressiva gravidade pelos padrões histológicos, constatamos significativa diferença quanto ao estadiamento, do padrão intestinal (estadio mais precoce) ao padrão pouco diferenciado (estadio mais avançado (PI<PGT<PGM<PPD)).

6.2 IMUNO-EXPRESSÃO DE MUCINAS E SUA RELAÇÃO COM OS TIPOS HISTOLÓGICOS DA CLASSIFICAÇÃO SBP2005

A produção de mucinas, bem como de enzimas componentes do muco são aspectos essenciais na fisiologia do tubo digestivo.

Conquanto o perfil de mucinas seja característico das diversas regiões do estômago e do intestino em condições normais, mesmo os estudos mais atuais não demonstram há consenso entre as o valor das expressões de mucinas quanto a fatores determinantes quer dos tipos histológicos, quer como preditores de comportamento biológico (Lau, Weiss *et al.*, 2004; Li, Zheng *et al.*, 2008).

No presente trabalho, estudamos a distribuição do perfil de mucinas e de CD10 nesta série relativamente grande de adenocarcinomas gástricos visando especialmente a aferir aspectos que pudessem aproximar alguns dos tipos ou dos padrões propostos na classificação da SBP2005

Nesta estratégia, pareceu-nos importante estudar as reatividades a mucinas individualmente e, a seguir, agrupa-las nos pares previamente relacionados a padrões intestinal (MUC 2 e CD10) ou gástrico (MUC5AC e MUC6) (Koseki, Takizawa *et al.*, 2000; Gurbuz, Kahlke *et al.*, 2002; Yamagishi, Noda *et al.*, 2004).

As neoplasias de padrão intestinal, Tipos SBP2005 - 1 e SBP2005 - 2 apresentaram respectivamente 80.00 e 87.50% de expressão para MUC2. Esses tumores foram os que apresentaram estágio mais favorável,

corroborando diversos estudos que constataram correlação de MUC2, estádios menores e melhor prognóstico (Utsunomiya, Yonezawa *et al.*, 1998; Baldus, Monig *et al.*, 2002; Zheng, Li *et al.*, 2008).

Na presente casuística, CD10 foi encontrado com frequência relativamente baixa, mostrando-se positivo em 40,0% dos casos tipo SBP-2005-1 e em 14,29% daqueles de tipo SBP2005 – 2. Ao agregarmos as expressões de ambos os marcadores intestinais (MUC2 e CD10) verificamos que em elevado contingente de casos destes tipos (72,7% e 87,5%) apresentavam reatividade para um ou ambos marcadores. A importância dessa associação foi mencionada por Tajima *et al.* que estabeleceram o padrão de mucina intestinal com melhor prognóstico, a perda de MUC2 com maior possibilidade recorrência peritoneal de AG e a combinação MUC2 negativo/CD10 positivo preditiva de tendência a invasão hematogênica (Tajima, Yamazaki *et al.*, 2004).

Ao agruparmos estas as amostras no padrão intestinal a importância é reafirmada ao se 78.95% dos casos classificados como PI expressão a combinação CD10-MUC2.

Frente aos marcadores gástricos, o tipo SBP2005 - 1 caracterizou-se pela frequência relativamente baixa de expressão (30%) de MUC5AC e pela presença significativa para MUC 6 (60%). O SBP2005 - 2 teve marcação em 62.5% das amostras para MUC5AC e em 50% para MUC6. Tais marcações foram reforçadas na análise conjunta MUC5AC/MUC6, ficando aí constatada maior expressão desse par de mucinas pelo tipo SBP2005 - 2. Uma possível hipótese para explicação para esses achados pode ser aventada pela

familiaridade genética entre MUC2 e MUC6 cromossomo 11p15. (Pinto-De-Sousa, Reis *et al.*, 2004). Sendo obtido nesse estudo, mesma porcentagem de expressão de MUC2 e MUC6 (32% dos casos classificados como tipo gástrico de Laurén). O achado de Pinto-De-Sousa, *et al* é confirmado de forma clara neste estudo por obtermos positividade muito semelhante entre a dupla positividade (MUC2/CD10 - 26.32%) e a positividade de MUC 6 (22.22%) para as amostras PI. Essa nítida correlação entre uma mucina gástrica e outra intestinal podem ainda explicar a falta de relação com o tipo histológico atribuída ao MUC 6 (Reis, David *et al.*, 2000) e a implicação de nos AG avançados de sua presença ser um fator de bom prognóstico (Mizoshita, Tsukamoto *et al.*, 2003; Tajima, Yamazaki *et al.*, 2004; Zheng, Takahashi *et al.*, 2006).

Situação consideravelmente diferente é constatada nos tipos histológicos que a classificação SBP propõe como variantes tubulares gástricas (SBP2005 - 3, 4 e 5). Os tipos SBP2005 - 3 e SBP2005 - 5 exibem positividade em torno de 50% quer para MUC 2, respectivamente 57.79% e 48.84%, assim como no conjunto das mucinas intestinais MUC2/CD10, respectivamente 52.31% e 54.35%, preservando a homogeneidade de características até agora descritas e apontando que mesmo com características histológicas propostas como próprias da célula gástrica, a expressão de MUC 2 mostrou-se freqüente. A expressão de CD10 nestes casos foi relativamente baixa (22,4% e 18,6%)

O tipo túbulo-papilífero foveolar (SBP2005 - 4) mostrou expressão ainda mais baixa de MUC2 (39.54% de A e B), porém na análise conjunta

das mucinas intestinais, mas a análise conjunta de expressão de marcadores intestinais vai a 53.49%, absolutamente superponível ao observado pelos tipos tubular gástrico bem diferenciado – SBP-2005-3 = 52,3% e microtubular – SBP-2005-5 = 54 %). A maior expressão de CD10 no tipo túbulo-papilífero foveolar = SBP-2005-4 poderia relacionar-se ao fato de ser este um marcador de células especializadas (borda em escova), de alguma forma validando sua similaridade a estruturas foveolares gástricas, com diversos aspectos clínico-morfológicos guardando alguma similaridade com os tipos intestinais já discutidos.

Com relação às mucinas do padrão gástrico, os casos de tipo SBP2005 – 3 mostraram-se positivos para MUC5AC em 40.68% de suas amostras e para MUC6 em 38.34%. Este imunoperfil foi similar ao observado nos casos do tipo SBP2005 - 4 com 43.90% de reatividade para MUC5AC e 31.71% para MUC6. Importante discrepância de perfil de imuno-expressão de mucinas gástricas foi observado nos casos do intrigante tipo histológico adenocarcinoma microtubular - SBP2005 – 5, diferindo-o dos demais padrões tubulares por exibir positividade para MUC5AC e MUC6 em mais de 50% dos casos.

A análise combinada das duas mucinas gástricas destaca a tendência progressiva de expressão de marcadores gástricos (49.23% das amostras positivas para MUC5AC/MUC6 no SBP2005 - 3, 53.49% para SBP2005 - 4 e 63.04% para SBP2005 - 5).

A análise como padrão (PGT) frente as mucinas gástricas demonstrou porcentagem de 54.55% de expressões na soma das expressões para um ou para ambos marcadores. Tais características reafirmam as observações

frente o conjunto intestinal de mucinas, denotando variabilidade de expressão entre os tipos considerados PGT.

Esse padrão de marcação pode ser a fonte da conclusão apresentada em trabalho japonês analisando a expressão de mucinas em AG precoces onde a presença de mucinas gástricas em AG diferenciados esteve relacionada a comportamento agressivo (Koseki, Takizawa *et al.*, 2000). Ao mesmo tempo em que justifica o registrado em série de 200 casos que concluiu ser o MUC5AC um marcador de diferenciação, onde a perda de marcação implicaria em comportamento agressivo (Baldus, Monig *et al.*, 2002). O intrigante na comparação da morfologia com o imunoperfil de mucinas é que os tipos tubulares SBP2005 - 3 e 4, que morfologicamente nos parecem mais semelhantes a mucosa gástrica, na verdade, expressaram tanto MUC5AC como MUC6 em menor frequência que o tipo microtubular SBP2005 – 5, que, no presente estudo vai se mostrando como um padrão peculiar em muitos aspectos, tornando necessários estudos futuros para sua melhor compreensão

No presente estudo, o grupo de neoplasias mucinosas apresentou comportamento morfológico, clínico e imunoperfil de mucinas bastante diferente em cada um de seus tipos. Assim, os adenocarcinomas mucocelulares - SBP2005 – 6 caracterizaram-se por expressar MUC2 em 42.11% das amostras e na combinação dos marcadores (MUC2/CD10) preservar a tendência à baixa expressão de marcadores intestinais (42.86% de um ou ambos marcadores expressos nas amostras). Marcando acentuado contraste de comportamento com relação às mucinas, os adenocarcinomas

muconodulares - SBP2005 - 7 apresentaram positividade para MUC2 em 92.33% das amostras, comparável aos tipos do padrão intestinal (92.86%). Tais achados já haviam sido relatados na literatura internacional com maior ou menor ênfase (Reis, David *et al.*, 2000; Gurbuz, Kahlke *et al.*, 2002; Pinto-De-Sousa, Reis *et al.*, 2004; Zhang, Zhang *et al.*, 2004).

Essa característica de expressão imuno-histoquímica poderia favorecer a compreensão de porque, embora apresentem aspectos clínico-patológicos de outra forma associados a pior prognóstico, o estudos de acompanhamento clínico apontem o AG mucinoso (AG mucinoso muconodular) como de melhor prognóstico frente o mucinoso mucocelular (Park, Lee *et al.*, 2009).

A análise conjunta dos dois tipos de padrão mucinoso deixa evidente a força da positividade de MUC2 pelo SBP2005 – 7, pois promove a tendência de positividade observada tanto na análise isolada do PGM pelo próprio MUC2 como em conjunto com CD10.

Tipos mucinosos SBP2005 - 6 e 7 expressaram MUC5AC na vasta maioria de seus casos, à semelhança do referido na literatura, respectivamente 90% e 84.62%, (Pinto-De-Sousa, David *et al.*, 2002), ainda que alguns autores descrevam a perda de sua expressão nas formas difusas e quando em estágio avançado (Gurbuz, Kahlke *et al.*, 2002). Apesar de tido como marcador gástrico, também no que tange aos adenocarcinomas mucinosos a expressão de MUC6 não parece apresentar paralelismo com a morfologia, resultando positiva em 63,16% das amostras de adenocarcinoma mucocelular SBP2005 - 6 e em apenas 30,8% daquelas de tipo muconodular

A análise conjunta dos tipos considerados “padrão mucinoso” -PGM - não ofereceu novos dados, possivelmente porque a soma de tendências inversas faz desaparecer as diferenças destes dois tipos cuja análise detalhada ao longo desta tese demonstra comportamentos divergentes em importantes aspectos.

Outro tópico merecedor de destaque no presente estudo foi a validade de se separar os padrões tubulares, muitas vezes considerados bem ou moderadamente diferenciados e os mucinosos, por muitos compreendidos como pouco diferenciados, dos tipos sólidos, mais anaplásicos, SBP2005 - 9 e 10, aqui denominados pouco diferenciados. Tais tipos virtualmente não exibiram reatividade para mucinas intestinais CD10 ou MUC2. De outra parte, o encontro de algum grau de expressão de MUC6 e, em especial, a reatividade para MUC5AC em 44.57% dos casos pode sugerir uma possível origem comum com os tumores do padrão gástrico, corroborando a hipótese levantada pela co-existência desses padrões nos casos de morfologia heterogênea ou de neoplasias múltiplas.

6.3 ILAÇÕES SOBRE ETIOGÊNESE

Ao final desses anos em que tive a oportunidade de aprimorar meu conhecimento detalhado da morfologia celular e do padrão arquitetural que claramente identificam tipos individualizáveis de adenocarcinomas gástricos e pude avaliar o perfil de imuno-expressão de mucinas e ainda fui exposto a

grande quantidade de pesquisas clínicas, morfológicas e moleculares oriundas da literatura, ousou aqui organizar algumas idéias sobre alguns aspectos da formação dos adenocarcinomas gástricas.

Dois modelos de etiopatogênese são propostos baseados nos conceitos propostos por Laurén. (Lauren, 1965).

O adenocarcinoma gástrico padrão intestinal teria sua origem em gastrites crônicas que evoluem com atrofia mucosa, metaplasia intestinal, alterações pré-malignas (neoplasia intra-epitelial) e finalmente adenocarcinoma. Esse processo é conhecido como modelo de Correa. (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000) A atrofia mucosa chega a estar presente em 90.3% dos casos de AG precoce conforme (Uemura, Okamoto *et al.*, 2001) e a metaplasia intestinal em até 95% dos AG padrão intestinal de Laurén (Lauren e Nevalainen, 1993). Como causas aditivas à metaplasia e a atrofia mucosa, a presença de gastrite predominante em corpo gástrico e o HP têm sido aventadas. (Araujo-Filho, Brandao-Neto *et al.*, 2006; Vieth e Stolte, 2006).

A segunda via, apontada para o padrão difuso (PD), está relacionada a erros da célula precursora gástrica (CPG – “stem cell) situada na porção do colo glandular, cuja capacidade de regeneração e auto-renovação a tornaria susceptível a causas genéticas familiares ou esporádicas (alterações do meio externo com contínua renovação). (Takaishi, Okumura *et al.*, 2008).

Essas teorias explicam a relativa raridade de adenocarcinomas gástricos em pacientes com menos de 30 anos, com vertiginosa ascensão da incidência em idades avançadas em ambos os sexos, mas não possibilitam uma explicação para a mudança de fenotipagem, localização no

estômago nem o porquê de haver expressão inesperada, baseando-se na morfologia, no mesmo tipo de AG aqui abordados.

Estudos epidemiológicos sinalizam para a predominância de acometimento em homens, independente do padrões de Laurén e idade tardia para os adenocarcinomas gástricos de padrão intestinal (Fenoglio-Preiser, Carneiro *et al.*, 2000; Mendoza, Herrera *et al.*, 2008), aspectos de certa forma corroborados pela análise dos gráficos de 1 a 3 correlacionando padrões, gênero e idade dos casos aqui estudados. No gráfico 1 a causística frente à Laurén se mostrou concomitância de idade independência do gênero, todavia, frente a padronização SBP2006 e a proposta pode-se constatar nítida dissociação seja sob o prisma do gênero, seja pela idade do paciente no momento do procedimento da extirpação cirúrgica.

Assim, toda neoplasia gástrica epitelial surgiria de uma célula progenitora situada no colo da glândula (área de multiplicação) através das possíveis vias de carcinogênese, ainda por serem detalhadas, essa “cellula mater” neoplásica ficaria exposta ao meio externo à célula tanto oriundo do lúmen, como da matriz onde está inserida. Adaptando a teoria de Darwin ao ambiente gástrico as células neoplásicas mais adaptadas ao meio externo luminal cresceriam com fenótipo intestinal, uma vez que resguardariam o potencial de adaptação, sendo a metaplasia intestinal, observada pela expressão de mucinas nas amostras da casuística etapa da neoplasia e não pré-neoplasia como proposto por Correa, potencialmente explicando a atual tendência de mudança de antral e intestinal para fúndico e difuso mesmo nos países ocidentais, posto que o HP deixa de ser prevalente nesses

países e ser mais adaptado à mucosa de padrão pilórico. Na mesma linha de evidências epidemiológicas, o estudo de coorte conduzida no Peru apontou decréscimo na incidência de adenocarcinoma naquele país seguindo-se à menor prevalência da infecção pelo HP. (Mendoza, Herrera *et al.*, 2008).

Para as células que migrarem para o fundo da glândula haveria o desafio de vencerem a barreira do próprio órgão preservando as características gástricas de formação de túbulos e produção de mucina.

Com isso explicar-se-ia a formação dos arranjos papilares, que cresceriam inicialmente para o lúmen, expressando mais MUC2, assim como a manutenção do MUC5AC nas neoplasias gástricas e da importância do MUC6 por inferirmos tratar-se de uma glicoproteína que surge em uma etapa intermediária da maturação da célula.

Os tipos histológicos pouco diferenciados ocorreriam quando o clone neoplásico da célula própria gástrica, explicado pela presença de diversos aspectos observados que os aproximam do PG, for originário das primeiras etapas de maturação celular, sendo portanto, tipo de adenocarcinoma observado resultante do estágio de maturação da célula mater da neoplasia.

7 CONCLUSÕES

1. Este trabalho, o primeiro a analisar criticamente a classificação histopatológica dos adenocarcinomas gástricos proposta pela Sociedade Brasileira de Patologia, revela alguns aspectos de especial interesse:

A. A análise combinada do tipo de célula e do padrão arquitetural permite abordagem mais individualizada em tipos histológicos:

A1. Dentre as neoplasias tubulares, nosso estudo confirma aspectos muito diferentes entre o de padrão intestinal e os demais tipos: os tubulares intestinais foram detectados em nível de invasão menor. Já nas apresentações iniciais (precoces), exibem macroscopia mais frequentemente sem depressão e, nas avançadas, são mais habitualmente do tipo II de Borrmann.

A2. Dentre os adenocarcinomas tubulares de padrão gástrico, o tipo microtubular mostrou características morfológicas e distribuição de mucina consideravelmente deferente dos demais, merecendo estudos futuros para melhor caracterização molecular e de seu significado clínico de modo individualizado.

- A3. A heterogeneidade celular das neoplasias mucinosas e as inúmeras diferenças dos aspectos clínico-morfológicos e imuno-histoquímicos tornam essencial sua discriminação diagnóstica, sendo o tipo mucocelular mais claramente adequado aos conceitos de neoplasia de linhagem gástrica original.
2. O estudo imuno-histoquímico da expressão das mucinas e do CD10 reafirma achados anteriores demonstrando que as neoplasias não reproduzem com fidelidade plena o perfil das células gástricas ou intestinais normais. Ainda assim, centrando a análise principalmente nas duas mucinas já relatadas como melhor discriminantes, constatamos que:
- A. Os adenocarcinomas de tipo intestinal mostraram maiores expressões da mucina intestinal MUC2.
 - B. Os adenocarcinomas microtubulares e os mucocelulares exibiram maiores expressões da mucina gástrica MUC5AC.
 - C. Os adenocarcinomas muconodulares exibiram relevante expressão de mucinas intestinais e gástricas
 - D. Os adenocarcinomas pouco diferenciados, validando sua classificação em separado dos demais, mostraram índices consideravelmente baixos de expressão das diversas mucinas.

8 ANEXOS

Anexo A - Relação dos casos e suas características clínico-mofológicas

NOME	Idade	Sexo	Estadiamento 2007	Tipo de cirurgia	Localização do tumor	Tamanho	Tipo macroscópico
Prudência Justiniano Flores*	74	F	pT1b,pNx	gastrectomia subtotal	1ª parede anterior/ 2ª pequena curvatura	não mencionado	1º prececo tipo II a + IIc/ 2º prececo IIc
José Lima Fonseca	61	M	pT1a,pN0	gastrectomia total	1ª fundo gástrico - parede posterior / 2ª pequena curvatura	15,5 x 23,5	1º prececo tipo IIa / 2º prececo tipo IIa+IIc
Orlando Furlan	XX	M	pT3,pN0	gastrectomia total	2ª pequena curvatura - parede posterior/2ª parede gástrica anterior	16,5 x 6,0/ 2ª 0,5	1ºB Borrmann III/ 2º prececo
Rubens Luiz de Mendonça	63	M	pT3,pNx	gastrectomia total	pequena curvatura	13,0 x 9,0	Borrmann III
Sebastiana Ribeiro S. Dias	54	F	pT1b,pN0	gastrectomia subtotal	Corpo e fundo	4,5 x 4,0	Prececo tipo IIc
João de Araújo*	74	M	pT2a,pN0	gastrectomia subtotal	grande curvatura	5,0 x 5,0	Borrmann II
Carmelita A. Silva	53	F	pT3,pN0	gastrectomia a 2/3	antro - parede anterior e posterior	11,0 x 9,0	Borrmann III
Romulo Lucena Range Travassos	30	M	pT1a,pN0	gastrectomia subtotal	pequena curvatura	1,5 x 1,0	Prececo tipo IIc
Antônio Teixeira de Oliveira*	50	M	pT2a,pN1	Gastrectomia Subtotal	2,0 cm da margem distal	8,5 x 8,0	Borrmann II
Moacyr Magalhães Moreira	70	M	pT3,pN1	gastrectomia total	pequena curvatura	7,0 x 6,0	Borrmann III
Ana de Sales Ferreira	71	F	pT3,pN2	Gastrectomia Subtotal	antro - piloro	7,5	Borrmann III
João Manoel	68	M	pT2b,pN0	Gastrectomia Subtotal	região justá-pilórica	7,0 x 1,0	Borrmann III
Maria da Natividade Oliveira	66	F	pT1b,pN0	gastrectomia total	pequena curvatura	4,0 x 3,0	prececo tipo IIa + IIc
Edmilson Candido de Lima	53	M	pT4,pN1	gastrectomia total	pequena curvatura	9,0 x 8,0	Borrmann III
Seico Atae*	70	M	pT1b,pN0	gastrectomia parcial	parede anterior do antro	3,0 x 2,0	prececo tipo IIc
Wilma da Glória da Silva	50	F	pT2a,pN0	gastrectomia subtotal	antro	2,3 x 1,0	Borrmann V (IIc + III simile)
Nobuichi Korosue	82	M	pT3,pN0	gastrectomia subtotal	pequena curvatura - parede anterior e posterior	6,0 x 5,0	Borrmann II
Maria Abadia Arasa	78	F	pT1b,pN0	Gastrectomia total	cárdia junto a pequena curvatura	4,5 x 4,2 x 0,8	Borrmann III
Minoru Ioshioka	61	M	pT3,pN0	gastrectomia subtotal	grande curvatura e paredes anterior e posterior	7,5	Borrmann II
Luis de Lucca	56	M	pT2a,pN1	gastrectomia subtotal	pequena curvatura	3,5 x 3,0	Borrmann III (I + IIc simile)
Hiroshi Sizukusa	82	M	pT2a,pN0	gastrectomia parcial	incisura angular	2,0 x 1,5	prececo tipo IIc
Jovelina Menezes de Melo	66	F	pT2a,pN0	gastrectomia subtotal	pequena curvatura - parede anterior	6,0 x 5,0	Borrmann III
Nina Gonçalves Olivo	80	F	pT3,pN1	Gastrectomia Subtotal	parede posterior- piloro	8,7	Borrmann III
Lazara Teixeira Pereira	73	F	pT4,pN0	gastrectomia parcial	pequena curvatura	13,5 x 7,5	Borrmann III
Benedito Mello	68	M	pT4,pN0	gastrectomia subtotal	pequena curvatura - parede anterior	2,0 x 1,5	Borrmann III
José Janduy de Souza	33	M	pT3,pN1	gastrectomia subtotal	antro - pilórica	8,0 x 4,5	Borrmann III
Yutaka Kuramoto	74	M	pT1a,pN0	gastrectomia subtotal	pequena curvatura	3,2 x 3,2	prececo tipo IIa
Werbarga M yuhbauer Salvatori	74	F	pT1b,pNx	Gastrectomia subtotal	parede posterior- fundo	2,0 x 2,0	prececo IIc
Tereza Toma	55	F	pT2a,pN0	gastrectomia total	Corpo e fundo	15 x 1,5	Borrmann III
Harue Tanaka	45	F	pT2,pN0	Gastrectomia subtotal	pequena curvatura - região antral	3,0 x 1,5	Borrmann III
Manuel da Costa Bernardes	76	M	pT4,pNx	gastrectomia total	pequena curvatura - parede posterior	9,0 x 8,0	Borrmann III
Américo Lisa	73	M	pT3,pN0	Gastrectomia Subtotal	pequena curvatura- antro	4,0 x 3,0	Borrmann III
Nelson Moreno	66	M	pT1b,pN0	Gastrectomia total	parede posterior- corpo	7	Prececo IIc
Agenor Celestino da Silva	58	M	pT3,pN1	gastrectomia subtotal	pequena curvatura	6,0 x 4,0	Borrmann III
Benedito Pereira Florindo	68	M	pT1b,pNx	gastrectomia subtotal	pequena curvatura	não consta	prececo tipo IIc
Ezequiel Pereira da Silva	55	M	pT1b,pNx	gastrectomia subtotal	grande curvatura/ pequena curvatura	1* 0,7 x 0,4/ 2* 1,0 no maior eixo	prececo tipo IIa + IIc/ prececo tipo IIa + IIc
Agripino Cardoso da Silva	65	M	pT2a,pN0	Gastrectomia subtotal	grande curvatura- antro	5,5 x 5,0	Borrmann III
Honório Benvenuto	83	M	pT2b,pN2	gastrectomia subtotal	parede posterior	9,5 x 8,0	Borrmann III
Alzira Casais de Moura	61	F	pT3,pN1	gastrectomia total	antro	6,2 x 7,0	Borrmann II
Massashi Kawazuro	56	M	pT1b,pN1	Gastrectomia subtotal	Antro	3,7 x 1,2	Borrmann III
Tieko Yamamoto	75	F	pT1a,pN0	gastrectomia total	parede posterior do corpo	15 x 1,0	prececo tipo III + IIc
Nestor Vaz	80	M	pT2a,pN0	gastrectomia subtotal radical	pequena curvatura	6,5 x 2,6	Borrmann III
Edson Silva da Cota	36	M	pT4,pN1	gastrectomia parcial	antro	3,4 x 2,6	Borrmann III
Sebastiana Leonor da Conceição	80	F	pT1b,pN1	gastrectomia subtotal	parede anterior do antro	4,0 x 2,5	prececo tipo IIa + IIc
Antonio Humberto de Sousa	43	M	pT2b,pN1	gastrectomia subtotal	grande curvatura - parede posterior	10,5 x 7,0	Borrmann II
Josefa Santos de Santana	68	F	pT3,pN1	gastrectomia total	antro parede anterior e posterior	10,5 x 5,0	Borrmann III
Estella Zanchetta Molina	78	F	pT3,pN1	gastrectomia subtotal	pequena curvatura pré-pilórica	4,0 x 5,5	Borrmann III
Floriano José de Freitas	58	M	pT2,pN1	gastrectomia subtotal	pequena curvatura	4,0 x 4,5	Borrmann III
Manoel Matias Sotero	59	M	pT4,pN1	gastrectomia subtotal	antro - pequena e grande curvaturas	6,0 x 6,0	Borrmann III
Jose Carlos Costa	56	M	pT3,pN2	gastrectomia subtotal	pequena curvatura	5,0 x 4,0	Borrmann III
Jidel Rodrigues	55	M	pT3,pN0	gastrectomia total	pequena curvatura	2,5 x 3,5	Borrmann III
Roberto Nori Sobrinho	52	M	pT3,pN1	Gastrectomia subtotal	pequena curvatura- antro	5,5	Borrmann III
Luiz Ayaco Nishi	50	F	pT3,pN1	Gastrectomia subtotal	antro	7	Borrmann III
Benedicta Trettel	67	F	pT1b,pN0	gastrectomia subtotal	pequena curvatura	9,0 x 5,5	prececo tipo IIa + IIc
Dimas Serra Carmo	45	M	pT3,pN2	Gastrectomia Total	pequena curvatura- antro	5	Borrmann III
Wilfrido Paredes Casco	70	M	pT1b,pN0	gastrectomia total	incisura angular	3,5 x 3,0	prececo tipo IIc + III
Ilido de Holanda Cavalcanti	62	M	pT2b,pN0	gastrectomia subtotal	região pré-pilórica	3,0 x 2,0	Borrmann III
Dovillo Simonetti	52	M	pT3,pN1	gastrectomia total	pequena curvatura - corpo e antro	9,0 x 7,5	Borrmann III
Adib de Souza	53	M	pT1a,pN1	Degastrectomia	parede posterior	7,0 x 5,5	Borrmann V
Joana Ana Maria de Jesus Araujo	71	F	pT3,pN2	gastrectomia subtotal	pequena curvatura	6,0 x 5,0	Borrmann III
Waldemar Araujo	81	M	pT3,pN0	gastrectomia subtotal	grande curvatura	4,5 x 3,0	Borrmann II
Edyr Maria dos Reis Dell' Aquila	42	F	pT3,pN0	gastrectomia subtotal	antro - pequena curvatura	2,0 x 2,0	Borrmann V (similar ao prececo IIc + III)
Valdivino Ricardo Teles	57	M	pT4,pN2	gastrectomia total	pequena curvatura	8,0 x 8,0	Borrmann III
Altamirando Alves Neves	56	M	pT3,pN3	gastrectomia total	pequena curvatura	7,5 x 5,0	Borrmann III
Shin Takeda	50	M	pT1a,pN0	gastrectomia subtotal	1ª parede posterior transição piloro-fúndica/ 2ª parede anterior transição piloro-fúndica	1* 1,5 cm/ 2* 1,8 cm	1º Prececo tipo IIc/ 2º prececo tipo IIc
Domingas Peruzza	71	F	pT3,pN3	gastrectomia total	pequena curvatura	12,0 x 7,5	Borrmann IV
Hiroshi Nakamura	63	M	pT4,pN1	gastrectomia total	corpo gástrico	4,0 x 4,0	Borrmann III
Pedro Messel Filho	69	M	pT3,pN2	gastrectomia total	pequena curvatura parede anterior e posterior	7,0 x 6,0	Borrmann III
Sebastião Moyses da Silva	76	M	pT1a,pNx	Mucosectomia	não consta	não consta	Prececo Ia
Cicero de Holanda Cavalcante	55	M	pT3,pN0	Degastrectomia	pequena curvatura	10,0 x 9,0	Borrmann III
Benedicta da Silva Bonfim	50	F	pT2b,pN1	gastrectomia subtotal	pequena curvatura	4,5 x 3,5	Borrmann III
Job Gomes de Araujo	66	M	pT3,pN0	gastrectomia subtotal	pequena curvatura - parede anterior/posterior	6,0 x 5,0	Borrmann III
Oswaldo Pires Barbosa	61	M	pT3,pN1	degastrectomia	boca anastomótica	7,0 x 5,5	Borrmann III
Etelvina Pissolito Lesse	69	F	pT2a,pN0	gastrectomia subtotal	pequena curvatura - parede anterior	3,0 x 2,9	Borrmann V (similar ao prececo IIa + IIc)
Elizeth Lopes	27	F	pT1b,pN2	gastrectomia subtotal	grande curvatura - parede posterior	3,0 x 3,0	Prececo tipo IIc
Hana Lidia Sasaki	31	F	pT2a,pN0	gastrectomia subtotal	antro	4,5 x 4,5	Borrmann III
João Batista Dantas Vieira	50	M	pT3,pN0	gastrectomia subtotal	Região pré-pilórica	4,3 x 3,0	Borrmann III
Kazuka Araki	54	F	pT1b,pN2	gastrectomia total	região pilórica	4,0 x 1,3	prececo tipo I
Fabio Augusto Pinto	30	M	pT3,pN1	gastrectomia total	cárdia junto a pequena curvatura	4,0 x 4,5	Borrmann III
Francisco Alves do Nascimento	não consta	M	pT3,pN0	gastrectomia total	pequena curvatura	4,5 x 4,5	Borrmann III
Manoel Alves Pereira	52	M	pT3,pN2	gastrectomia total	antro - pequena curvatura	6,0 x 4,0	Borrmann III
Valdemar Evangelista Gonçalves	53	M	pT4,pN2	gastrectomia total	antro gástrico	3,0 x 3,0	Borrmann III

Continua...

Continuação Anexo A

Odair Antonucci	36	M	pT3,pN2	gastreotomia a 4/5	pequena curvatura- parede anterior e posterior	5,0 x 3,5	Borrmann III
Tadasumi Naito	68	M	pT2a,pN1	gastreotomia subtotal	antro- grande curvatura	3,8	Borrmann III
Nelcida Francisca dos Reis	62	F	pT1a,pN0	gastreotomia total	parede posterior de antro	5,0 x 5,0	precoce tipo Ila
Francisca Manguiera Andriola	71	F	pT4,pN2	gastreotomia subtotal	parede anterior do antro	8,0 x 4,5	Borrmann II
Miguel Martins Costa	76	M	pT3,pN1	gastreotomia total	região cardíaca	7,0 x 6,0	Borrmann V
Márcio Faustino de Oliveira	71	M	pT4,pN2	gastreotomia subtotal	pequena curvatura	8,0 x 6,0	Borrmann III
Maria Ferreira de Queiróz	93	F	pT3,pN2	gastreotomia total	pequena curvatura	6,0 x 5,5	Borrmann IV
João Gomes Veloso	66	M	pT3,pN1	gastreotomia total	corpo	8,0 x 8,0	Borrmann III
Gumercindo Faria de Oliveira	73	M	pT3,pN1	gastreotomia subtotal	antro	7,5 x 5,0	Borrmann III
Gentil Fernandes da Rocha	61	M	pT3,pN0	Gastreotomia total	antro	6	Borrmann III
Maria Aparecida Santana de Oliveira	61	F	pT2a,pN0	gastreotomia total	pequena curvatura	4,0 x 4,0	Borrmann III
Braulino Araújo de Siqueira	55	M	pT3,pN0	gastreotomia subtotal	pequena curvatura	4,0 x 4,0	Borrmann III
Antonio Honório de Moraes	69	M	pT3,pN1	gastreotomia subtotal	corpo	1,2 x 1,0	Borrmann III
Raymundo Possenti	64	M	pT2a,pN0	gastreotomia subtotal	região justa-pilórica	3,0 x 1,5	Borrmann II
Tokuichi Hatta	72	M	pT4,pN2	gastreotomia total	pequena curvatura	6,0 x 4,5	Borrmann III
Severino Joviniano de Carvalho	59	M	pT2a,pN0	gastreotomia total	transição corpo-antro- pequena curvatura	5,5 x 3,0	Borrmann V
Alexandre Leme	76	M	pT2b,pN2	gastreotomia subtotal	pequena curvatura - região pré pilórica	5	Borrmann III
Maria do Céu Brito	39	F	pT3,pN0	Gastreotomia total	pequena curvatura	3,5	Borrmann III
Delphina Motta de Brito	78	F	pT3,pN0	gastreotomia subtotal	grande curvatura- antro	6	Borrmann III
Raul Gonçalves	83	M	pT2a,pN0	Gastreotomia subtotal	pequena curvatura	2,6	Borrmann II
Luiz Alexandre da Silva	52	M	pT3,pN1	gastreotomia total	pequena curvatura	4,5	Borrmann III
Soledade Alves da Silva	58	F	pT2a,pN0	gastreotomia total	pequena curvatura- corpo e antro	12,0 x 8,0	Borrmann I
Cícero Ferreira da Silva	44	M	pT3,pN2	gastreotomia subtotal	pequena curvatura- antro	11,0 x 0,8	Borrmann III
Adelino Tiago Santos	64	M	pT3,pN2	gastreotomia subtotal	antro	8,0 x 8,0	Borrmann III
Valeriano dos Santos Belau	68	M	pT4,pN3	gastreotomia total	pequena curvatura	14,0 x 13,0	Borrmann III
Jose Pereira	71	M	pT4,pN2	gastreotomia total	pequena curvatura- fundo	7,0 x 6,5	Borrmann III
Jose Alves Lacerda	61	M	pT3,pN1	gastreotomia total	não consta	9,0 x 6,0	Borrmann III
Francisco da Silva	33	M	pT1b,pN0	gastreotomia subtotal	não consta	5,0 x 4,5	precoce tipo I
Arnaldo Gávinhos	72	M	pT3,pN2	gastreotomia subtotal	antro	2,0 x 2,0	Borrmann III
João Alves Pereira	59	M	pT1a,pN1	gastreotomia subtotal	parede anterior	1,5 x 1,5	precoce tipo Ila
Terezinha Alves Dos Santos	40	F	pT3,pN0	gastreotomia total	pequena curvatura	2,5 x 2,5	Borrmann III
Delvaniza Viana Freitas	52	F	pT2a,pN2	gastreotomia subtotal	antro	3,5 x 3,0	Borrmann III
Cely de Almeida Toral	53	F	pT2a,pN0	gastreotomia subtotal	antro	2,5 x 2,5	Borrmann II
Maria Onety Soares	89	F	pT3,pN1	Gastreotomia subtotal	Antro	6	Borrmann III
Jayr Vampovaz Correa	67	M	pT3,pN2	gastreotomia total	grande curvatura- parede anterior e posterior	1,5	Borrmann III
Orlando Pereira Costa	49	M	pT2a,pN0	gastreotomia subtotal	pequena curvatura- antro	2,5 x 2,5	Borrmann II
Victor Bagatini	61	M	pT1a,pN0	gastreotomia subtotal	região pré-pilórica	1,5 x 0,5	precoce tipo Iic
João Manzatto	83	M	pT3,pN1	gastreotomia total	parede posterior de corpo	9,0 x 7,0	Borrmann III
Toshitaka Takai	78	M	pT2b,pN2	gastreotomia a 4/5	antro	7	precoce Ilic+simile
João José de Lima	62	M	pT2a,pN0	gastreotomia subtotal	pequena curvatura- pré- pilórica	1,0 x 0,8	Borrmann II
Benedicta Rodrigues Ribeiro	81	F	pT1a,pN0	Gastreotomia Parcial	pequena curvatura- corpo	0,6	Precoce Iic
Kyoko Sano miya	67	F	pT1a,pN0	gastreotomia subtotal	não consta	não consta	Precoce Iic
Orlando Bento	51	M	pT1a,pN0	Gastreotomia subtotal	antro	3,5	Borrmann II
Sebastião Maciel	74	M	pT3,pN1	gastreotomia parcial	grande curvatura- antro	5,1 x 4,0	Borrmann III
Angelo Custódio Serbino	67	M	pT3,pN1	gastreotomia subtotal	região pré-pilórica	2,0 x 1,0	Borrmann III
Haruki Takaki	não consta	M	pT3,pN1	gastreotomia subtotal	pequena curvatura- antro	7,0 x 4,5	Borrmann III
Suelene Maria da Silva	30	F	pT4,pN1	gastreotomia total	parede posterior	4,5 x 4,0	Borrmann III
Kange Tido	66	M	pT3,pN1	gastreotomia subtotal	1,5 cm da margem distal	6	Borrmann III
Milton Romero	59	M	pT3,pN2	produto de gastrodueno pancreatecto- mia	pequena curvatura- região cardíaca	5	Borrmann III
Antonio Pinheiro	70	M	pT3,pN2	gastreotomia a 3/4	antro	5	Borrmann III
Joaquim Amaro da Silva	61	M	pT4,pN2	gastreotomia subtotal	parede anterior- antro	8	Borrmann III
Olimpio Silva	não consta	M	pT3,pN2	gastreotomia subtotal	pequena curvatura- antro	8,5	Borrmann III
Antonio da Cunha Machado	50	M	pT3,pN2	gastreotomia subtotal	antro	3,5 x 2,0	Borrmann V
Orlando Marino Anselmo	71	F	pT3,pN2	gastreotomia subtotal	antro	6,0 x 4,0	Borrmann III
Massayoshi Fujiwara	56	M	pT3,pN1	Gastreotomia Total	parede posterior- antro	9,0 x 7,5	Borrmann V
Maria Pereira de Freitas	não consta	F	pT3,pN1	gastreotomia subtotal	grande curvatura - corpo/antro	1,0 x 1,0	Borrmann III
Antônio Gomes Pereira	63	M	pT3,pN2	Gastreotomia subtotal	corpo	6,0 x 5,0	Borrmann II
Anna Brubo Ponce	67	F	pT3,pN2	gastreotomia subtotal	pequena curvatura- antro	4,6 x 3,0	Borrmann III
Kumae Ono	77	F	pT3,pN1	gastreotomia subtotal	região pré-pilórica	3,5 x 1,5	Borrmann III
Waldemar Barbosa de Lima	não consta	M	pT1a,pN0	degastreotomia	pequena curvatura	1,3	precoce tipo Ila
Tomoya Miura	66	M	pT3,pN2	Gastreotomia total	antro	9,0 x 6,0	Borrmann III
Julia Maria da Silva	76	F	pT3,pN0	Gastreotomia subtotal	pequena curvatura	2,0 x 1,0	Borrmann III
Octavio Crocci	74	M	pT3,pN1,pN1	degastreotomia	pequena curvatura	5	Borrmann III
Margarida Prado dos Santos	61	M	pT3,pN1	gastreotomia total	toda a muco sa gástrica	13	Borrmann IV
Jose Fluzza da Costa	65	M	pT3,pN0	gastreotomia subtotal	parede posterior- antro	não consta	Borrmann III
Jose Rodrigues dos Santos	59	M	pT3,pN0	gastreotomia total	pequena curvatura- corpo	3,2 x 3,5	Borrmann III
Jose Gonsalves Pereira	69	M	pT3,pN2	gastreotomia total	pequena curvatura- transição esofago-gástrica / cardia / fundo	12,5 x 8,0	Borrmann V
Antonio João dos Santos	70	M	pT1a,pN0	gastreotomia a 3/4	pequena curvatura- corpo	0,4 x 0,2	precoce tipo Ilic + Iliis
Ednaldo Santos Guedes	48	M	pT1a,pN0	gastreotomia a 4/5	pequena curvatura- região de incisura angular	1,5	precoce tipo Iic
Jose Cosme da Silva	56	M	pT2,pN0	gastreotomia total	pequena curvatura	2,5	precoce tipo Iliisimile
Joaquim de Moraes	81	F	pT3,pN0	Gastreotomia subtotal	antro e corpo gástricos	6	Borrmann I
David Perez	61	M	pT3,pN2	Gastreotomia subtotal	pequena curvatura	3 x 2 x 1	Borrmann III
Lindinalva Maria da Silva	60	F	pT2,pN1	gastreotomia a 2/3	antro	4,0 x 2,0	Borrmann II
Maria Helena Tavares Araujo	15	F	pT1b,pN0	gastreotomia subtotal	antro	1,8 e 0,6	precoce tipo Iic
Maria José Ribeiro da Silva	31	F	pT3,pN2	gastreotomia subtotal	antro	5,5 x 5	Borrmann III
Serafim Bernardo de Sousa	74	M	pT3,pN2	Gastreotomia total	linite plástica	todo o órgão	Borrmann IV
Candida Bispo	56	F	pT2a,pN2	Gastreotomia a 2/3	região pré-pilórica	3,7 x 2,3	Borrmann II
Maria Yoneko Fugimoto	49	F	pT1a,pN0	gastreotomia subtotal	até terço médio da muco sa	4,0 x 3,0	precoce tipo Ilic + Ilib
Jonas Ferreira	52	M	pT3,pN0	Gastreotomia total	parede anterior- corpo e fundo	4,0 x 4,0	Borrmann III
Dorival Camargo	60	M	pT3,pN1	gastreotomia total	incisura angular	2	Borrmann II
Parascivia Amurov Daciu	77	F	pT3,pN2	Gastreotomia total	corpo anterior	10,0 x 7,0 x2,5	Borrmann III
Carlos da Silva	48	M	pT3,pN1	gastreotomia subtotal	pequena curvatura- antro	4,4	Borrmann III
Adailson Pereira Santos	46	M	pT2,pN0	gastreotomia subtotal	pequena curvatura	7,0 x 5,5	precoce tipo Ila + Ilic + Ilii (simile)
Sáverio M Marques	81	M	pT3,pN2	Gastreotomia total	fundo	5,2 x 4,0	Borrmann III
Aparecida Constancio dos Santos	52	F	pT3,pN0	gastreotomia subtotal	parede posterior- corpo	2	Borrmann V (similar a precoce Iic
Elizabeth Prado Ferreira	66	F	pT1a,pN0	gastreotomia subtotal	não consta	3,0 x 2,0	precoce tipo I
Antonio Silvestre	42	M	pT3,pN1	gastreotomia parcial	parede anterior- antro	3,0 x 3,0	Borrmann III
Sebastião Rodrigues Chaves	64	M	pT1a,pN0	gastreotomia parcial	região pré-pilórica	1,0 x 0,5	precoce tipo Ila
Waldice Cardoso M oreira	73	F	pT3,pN1	gastreotomia subtotal	pequena curvatura	7,0 x 6,0	Borrmann III
Leopoldina Lima Verde Filha	76	F	pT2b,pN0	gastreotomia subtotal	parede posterior- antro	6,0 x 5,0	Borrmann III
Zenaida Alves Xavier	48	F	pT1a,pN2	gastreotomia total	antro e corpo gástricos	6,5 x 2,0	precoce tipo Ilib + Ilic
Pedro Bandina	71	M	pT3,pN2	gastreotomia subtotal	grande curvatura	2,5 x 2,0	Borrmann III
Cleunice Cabral da Silva	53	F	pT1b,pN0	Gastreotomia a 4/5	antro	3,5	Precoce Iic
Maurício Tadeu Cagnato	49	M	pT3,pN2	gastreotomia total	pequena curvatura- antro	5,0 x 5,0	Borrmann III
Custódio Joaquim Bonfim	55	M	pT2,pN1	gastreotomia subtotal a 4/5	pequena curvatura- antro	3,0 x 3,0	Borrmann III
Meiko Ishibashi	62	F	pT3,pN0	gastreotomia total	pequena curvatura	6,0 x 4,0	Borrmann III
Roberto de Jesus Rocha	35	M	pT3,pN2	gastreotomia total	antro gástrico	5,5 x 5,5	Borrmann IV

Continua...

Continuação Anexo A

Helena Jaworska	60	F	pT3.pN0	gastreotomia total	pequena curvatura	8,0 x 6,0	Borrmann IV
Delphim Moutinho da Silva	102	M	pT1a.pNx	mucosectomia gástrica	não consta	24mm	precoce tipo I
Edison Fernandes Dutra	65	M	pT3.pN2	gastreotomia subtotal	antro	4,5	Borrmann III
Marinalva pacheco dos Santos	56	F	pT1b.pN0	gastreotomia subtotal	parede anterior de transição antro/corpo	4,0 x 3,2	precoce tipo IIa
Clementina Maria de Jesus Silva	69	F	pT3.pN1	gastreotomia subtotal	pequena curvatura- antro	3,0 x 1,0	Borrmann III
Therezinha de Oliveira Corsi	69	F	pT3.pN1	gastreotomia subtotal	pequena curvatura- antro	6	Borrmann III
Adelina Ferreira Vaz	43	F	pT3.pN1	gastreotomia subtotal	pequena curvatura- região antro-pilórica	5,0 x 5,5	Borrmann III
Adilson Marcio Gonçalves	46	M	pT1b.pN0	gastreotomia subtotal a 4/5	pequena curvatura- transição de corpo/antro	2,0 x 1,3	precoce tipo IIa + lic
João Martins	58	M	pT3.pN1	gastreotomia subtotal a 4/5	incisura angular	3	Borrmann III
Euclides Leme de Almeida	54	M	pT1b.pN0	resseccão de tubo gástrico	antro	1,3	precoce tipo Iic
M Itunori Tanikawa	62	M	pT2a.pN1	gastreotomia subtotal	parede anterior de antro	4,4 x 2,5	Borrmann III
Miguel Joaquim da Rocha	64	M	pT3.pN1	gastreotomia subtotal	curvatura menor, antro e piloro	5,0 x 4,5	Borrmann III
Armando Lacerda Amaral	79	M	pT3.pN1	gastreotomia total	a nível da incisura	8,5 x 6,0	Borrmann II
Vitor José da Silva	81	M	pT3.pN2	gastreotomia subtotal	antro	5,4	Borrmann III
Maria Marcia Gomes	62	F	pT1a.pN0	gastreotomia subtotal	pequena curvatura/ transição corpo/antro	0,6	precoce tipo Iic + III
Mario Gomes da Silva	47	M	pT3.pN1	gastreotomia total	desde cárdia até incisuras angulares	6,0 x 6,0 x 3,8	Borrmann V
Rosa Tartari	58	F	pT3.pN3	gastreotomia parcial	pequena curvatura	5,5 x 4,0 x 2,1	Borrmann III
José Pereira	62	M	pT3.pN2	Gastreotomia total	corpo	7,5 x 8,5	Borrmann III
Francisco Walsdiny Soares Arruda	63	M	pT3.pN1	gastreotomia total	pequena curvatura- antro e corpo	8,5 x 6,5	Borrmann III
Laureano Munhoz Valentin	72	M	pT3.pN1	gastreotomia total	região de cárdia em pequena curvatura	5,0 x 4,0	Borrmann III
Silvia Gonçalves Olivete	85	F	pT1a.pN0	gastreotomia subtotal- antro	pequena curvatura	7,0 x 6,0 x 0,4	precoce tipo Iic + IIa
Manoel Candido da Silva	74	M	pT3.pN2	gastreotomia total	corpo e antro gástrico	17	Borrmann III
Maria Jovelina Gomes de Araujo	54	F	pT3.pN3	gastreotomia total	cardia e corpo alto	4	Borrmann IV
Álvaro Antônio Vieira	71	M	pT1b.pNx	Gastreotomia subtotal	antro	2,0 x 1,5	Precoce Iic
João Ferreira Carlota	57	M	pT1b.pN0	gastreotomia subtotal	grande curvatura- antro	1	precoce tipo Iic
Sebastiana Cristina Reis	51	F	pT1s.pN0	gastreotomia subtotal	transição antro/corpo	1,5	precoce tipo Iic + III
Maria de Fatima Fonseca	44	F	pT1a.pN0	gastreotomia subtotal	pequena curvatura	3,0 x 0,6	precoce tipo III
Rita de Cassia de Oliveira	42	F	pT3.pN1	gastreotomia subtotal	grande curvatura	4	Borrmann III
Manoel Junior da Silva	63	M	pT2a.pN0	gastreotomia subtotal	grande curvatura	1,0 x 1,0 x 0,6	Borrmann II
Severino Virgilio da Cruz	79	M	pT3.pN1	gastreotomia subtotal	pequena curvatura	2,5	precoce tipo IIa
Orlando Jardineiro	78	M	pT2a.pN0	Gastreotomia total	antro	1lx9,5x	Borrmann I
Natale Benedetti	66	M	pT3.pN1	gastreotomia total	grande curvatura	6,0 x 2,4	Borrmann II
Severino Ferreira da Silva	69	M	pT2b.pN1	gastreotomia total	pequena curvatura	2,0 x 1,5	Borrmann III
Ana Rodrigues Barbosa da Corte*	57	F	pT3.pN2	gastreotomia total	pequena curvatura - fundo e corpo	7	Borrmann III
Assau Ohno	57	F	pT1s.pN0	gastreotomia subtotal	região pré-pilórica	1	precoce tipo Iic
Otoniel Alves	69	M	pT3.pN1	gastreotomia subtotal	pequena curvatura	8,0 x 8,0	Borrmann III
Maria Zelia Lemes das Virgens	41	F	pT3.pN0	gastreotomia total	região antro-pilórica	5	Borrmann III
Laurito Mendes Ferreira	65	M	pT2a.pN0	gastreotomia subtotal	pequena curvatura	8,0 x 5,5	Borrmann III
Maria de Fatima da Silva	45	F	pT1a.pN0	gastreotomia subtotal	parede anterior de corpo	1,0 x 0,4	precoce tipo Iic
Carlos Alberto Vieira*	40	M	pT3.pN0	gastreotomia total	antro e corpo gástricos	15,0 x 12,0	Borrmann IV
Horácio Lourenço Cordeiro	52	M	pT3.pN1	gastreotomia total	pequena curvatura/ região justa cárdica	5,5 x 4,0	Borrmann III
Martins Armando dos Santos	78	M	pT3.pN0	gastreotomia total	grande curvatura de corpo	6	Borrmann III
Basile Georges Vlahos*	72	M	pT1b.pN0	Gastreotomia total	corpo	2	precoce Iic + III
Miguel Salgado de Oliveira	44	M	pT1a.pN0	gastreotomia total	fundo de pequena curvatura	5,0 x 4,5	precoce tipo Iic
Severino Rodrigues Lima	56	M	pT3.pN1	gastreotomia subtotal	região pré-pilórica	6	Borrmann III
Leontina Murbach	55	F	pT3.pN2	gastreotomia subtotal	pequena curvatura	6	Borrmann III
Marcos Antonio Mantovani	57	M	pT2a.pN0	gastreotomia total	pequena curvatura	2,5	Borrmann III
Ferdinando Barnaba	76	M	pT1a.pN0	gastreotomia subtotal	pequena curvatura	1,3	precoce tipo Iic
Juan José Lizaso Oronoz	68	M	pT3.pN1	gastreotomia subtotal	antro	4	Borrmann III
Maria Fernandes Souza	36	F	pT3.pN0	gastreotomia subtotal	grande curvatura	2,5	Borrmann III
Joanita Santana Leste	87	F	pT3.pN1	gastreotomia subtotal	pequena curvatura / parede anterior de corpo e antro	20	Borrmann I
Augusta Molina	74	F	pT3.pN1	gastreotomia total	pequena curvatura	5,5	Borrmann III
Raimunda Pinto Silva	67	F	pT2b.pN1	gastreotomia subtotal	pequena curvatura	6	Borrmann III
Luzia da Silva Garcia	78	F	pT1a.pNx	Mucosectomia	não consta	1,5 x 1,2	não consta
Cristina Pinto de Hurtado	64	F	pT1a.pN0	gastreotomia subtotal	parede anterior do antro	1,9	precoce tipo Iic
Isabel M aiolino de Almeida	50	F	pT2a.pN1	Gastreotomia total	pequena curvatura-	2,5	Borrmann II
Ubiara M Martins Correa	40	M	pT3.pN1	Gastreotomia total	antro	4,5	Borrmann III
Amarílio Faustino da Silva	51	M	pT3.pN2	Gastreotomia subtotal	pré pilórica	7,0 x 1,7	Borrmann III
Roque Pereira da Silva	79	M	pT3.pN0	Gastreotomia total	1,5 cm da margem distal	7,5 x 6,0	Borrmann III
Ana Délia Rosa	57	F	pT3.pN1	Gastreotomia subtotal	pré-pilórica	3,5	Borrmann III
Valdemar Corilliano	52	M	pT3.pN0	Gastreotomia parcial	pré-pilórica	3,5	Borrmann III
Antônio Silva Coelho	74	M	pT3.pN2	Gastreotomia total	antro	7,5 x 5,5	Borrmann III
Ilda Monteiro Rieger	82	F	pT3.pN2	Gastreotomia subtotal	antro	6,5 x 4,5	Borrmann III
Maria Silva Santos*	54	F	pT3.pN2	Gastreotomia total	corpo	6,5 x 6,0	Borrmann IV
Luiz Dias Rosa	83	M	pT3.pN0	Gastreotomia Total	junção esôfago-gástrica	5,5	Borrmann III
Nicanor Pereira de Oliveira	72	M	pT2a.pN1	gastreotomia subtotal	corpo	2,0 x 1,6	Borrmann III
José da Silva Santos	54	M	pT3.pN0	gastreotomia subtotal	antro	4,5	Borrmann III
José Emídio Nogueira	50	M	pT3.pN1	Gastreotomia Total	corpo e antro gástrico	não consta	Borrmann IV
Benedito Francisco Dos Santos Filho	51	F	pT3.pN0	Gastreotomia Total	parede posterior- corpo	4	Borrmann III
Maria Zenaida José Rodrigues	59	F	pT1a.pNx	Mucosectomia	não consta	1,2 x 1,0	Precoce I
Severino Ribeiro de Matos	37	M	pT3.pN1	gastreotomia subtotal	antro	6,5	Borrmann II
Vair Trindade da Rocha	61	M	pT3.pN2	Gastreotomia Total	parede posterior- corpo	5,5	Borrmann III
Otair Benedito da Silva	54	M	pT3.pN2	gastreotomia subtotal	pré-pilórica	7,0 x 5,5	Borrmann III
Izélia Genaro Albertini	77	F	pT2a.pN0	gastreotomia subtotal	grande curvatura- antro	8,5	Borrmann II
Francisco Carlos Cardoso Garcia	47	M	pT3.pN2	gastreotomia subtotal	pré-pilórica	6,5	Borrmann III
Felix Rodrigues Pinto Junior	65	M	pT3.pN2	Gastreotomia Total	pequena curvatura- antro	13,0 x 9,0	Borrmann III
Toshie Sono	78	F	pT3.pN1	Gastreotomia Total	pequena curvatura- corpo e fundo	8,5 x 4,0	Borrmann IV
Edison Alcântara Jardim	50	M	pT2a.pN0	Gastreotomia Total	pequena curvatura	4,0 x 4,5	Borrmann IV
Cicero Alves Santos	77	M	pT2a.pN1	Gastreotomia Total	parede posterior- corpo	2	Borrmann V
Aracy Rita de Souza	77	F	pT1a.pNx	Mucosectomia	não consta	não consta	Precoce lib
João José de Souza	69	M	pT1a.pN0	Gastreotomia Parcial	parede anterior- região pré-pilórica	3	Precoce Ia
José Vieira Costa Filho	61	M	pT3.pN1	Gastreotomia Parcial	pequena curvatura- corpo	9,0 x 6,0	Borrmann III
Idário Barella Ortiz	72	M	pT1a.pN0	degastreotomia	grande curvatura/ parede anterior	4	Precoce Iic
Diamantino do Espírito Santo Costa	77	M	pT2a.pN0	gastreotomia total	pequena curvatura	1,5	Borrmann II
Alicides Ribeiro do Castro	68	M	pT3.pN2	Gastreotomia Total	pequena curvatura	5,9 x 3,5	Borrmann III
Oswaldo Mateus da Conceição	51	M	pT3.pN2	gastreotomia subtotal	Piloro	5,5	Borrmann III
Maria Natividade da Costa	65	F	pT3.pN0	Gastreotomia Total	pequena curvatura- corpo e fundo	11 x 7,5 x 1,5	Borrmann III
Itsumo Shimada	79	F	pT1a.pN0	gastreotomia subtotal	5,0 cm da margem distal	1	Borrmann I
Zilda VilasBoas	59	F	pT1s.pN0	gastreotomia subtotal	pequena curvatura- antro	5 x 5	Precoce Ia
José Félix da Silva	73	M	pT3.pN3	Gastreotomia Subtotal	pequena curvatura	7	Borrmann IV
Valmira Gomes de Oliveira	55	F	pT3.pN2	Gastreotomia total	região pré pilórica	9,0 x 4,0	Borrmann IV
Anita Maria da Silva	75	F	pT1a.pN0	mucosectomia	não consta	não consta	Precoce Ia
João Domingos	83	M	pT1a.pN0	Polipectomia	não consta	não consta	Precoce Ia

Continua...

Continuação Anexo A

linfonodos (pN)	SBP	Lauren-Carneiro
Sem metástases	Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado padrão intestinal	Intestinal
Sem metástase	Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	Intestinal
Sem metástase	1. Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico / 2. Adenocarcinoma pouco diferenciado	1. Intestinal / 2. difuso
Não amostrados	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	intestinal
Sem metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	Intestinal
Sem metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
Sem metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
Sem metástase	Adenocarcinoma mucinoso mucocelular	difuso
presença de metástase	1- Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico / 2 - Adenocarcinoma mucinoso muconodular	Intestinal
sem metástases	1- Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico / 2 - Adenocarcinoma túbulo-papilífero, padrão gástrico (foveolar)	Intestinal
presença de metástase	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	Intestinal
sem metástases	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	Intestinal
sem metástases	Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	Intestinal
presença de metástase	1-Adenocarcinoma tubular padrão gástrico / 2-Adenocarcinoma pouco diferenciado	Intestinal
sem metástase	1- Adenocarcinoma tubular padrão gástrico/ 2- Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	Intestinal
sem metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
presença de metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	Intestinal
sem metástases	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	Intestinal
sem metástases	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	Intestinal
presença de metástase	Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	intestinal
Não amostrados	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
presença de metástase	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	Intestinal
presença de metástase	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	Intestinal
Sem metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
presença de metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
Sem metástase	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	intestinal
Sem metástase	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	intestinal
sem metástases	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	Intestinal
Sem metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
Sem metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
Não amostrados	Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	Intestinal
presença de metástase	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	Intestinal
sem metástases	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	Intestinal
presença de metástase	1-Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico (foveolar) / 2-Adenocarcinoma pouco diferenciado	1-intestinal / 2-difuso
Sem metástase	Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	Intestinal
Sem metástase	Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	Intestinal
presença de metástase	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	Intestinal
presença de metástase	Adenocarcinoma tubular bem diferenciado padrão intestinal	Intestinal
Presença de metástase	Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	Intestinal
presença de metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
Sem metástase	Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	intestinal
Sem metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
Sem metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
presença de metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
Presença de metástase	1-adenocarcinoma tubular padrão gástrico / 2- Adenocarcinoma pouco diferenciado	Intestinal
presença de metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	intestinal
presença de metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
presença de metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	intestinal
bloco C	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	intestinal
presença de metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
presença de metástase	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	Intestinal
Sem metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
presença de metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	intestinal
presença de metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
Sem metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	Difuso
presença de metástase	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	intestinal
Sem metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	intestinal
Sem metástase	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	intestinal
Presença de metástase	Adenocarcinoma mucinoso muconodular	difuso
Presença de metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	Intestinal
Presença de metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	Intestinal
Presença de metástase	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	Intestinal
Sem metástase	1-Adenocarcinoma pouco diferenciado / 2-Adenocarcinoma mucinoso muconodular	1-difuso / 2-difuso
Presença de metástase	1- Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico/ 2- Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
Presença de metástase	Adenocarcinoma indiferenciado	difuso
Sem metástase	Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	intestinal
Presença de metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	Intestinal
Presença de metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	Intestinal
Presença de metástase	1-Adenocarcinoma pouco diferenciado / 2-Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	1- difuso/ 2- intestinal
sem metástases	Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	intestinal
Presença de metástase	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	intestinal
Presença de metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	Intestinal
Sem metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	intestinal
Presença de metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	intestinal
Sem metástase	Adenocarcinoma microtubular padrão gástrico	intestinal
Presença de metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	difuso
Sem metástase	1-Adenocarcinoma pouco diferenciado / 2-Adenocarcinoma mucinoso mucocelular	1-Difuso / 2-Difuso
Sem metástase	Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	intestinal
Presença de metástase	Adenocarcinoma tubular padrão gástrico	Intestinal
Presença de metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	Difuso
Sem metástase	Adenocarcinoma túbulo-papilífero padrão gástrico	Intestinal
Presença de metástase	Adenocarcinoma mucinoso muconodular	Difuso
Presença de metástase	Adenocarcinoma pouco diferenciado	Difuso

Continua...

Anexo E - Submissão do artigo World Journal of Surgery - Manuscript ID WJS-09-10-1228 (SY-05)

26-Oct-2009

Dear Dr. Almeida:

Your manuscript entitled "Brazilian Society of Pathology classification for gastric cancer: The aspects of a histological classification based on immunomorphology characterization of neoplastic cell." has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the World Journal of Surgery.

Your manuscript ID is WJS-09-10-1228.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/wjs> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/wjs> .

Thank you for submitting your manuscript to the World Journal of Surgery.

Sincerely,
World Journal of Surgery Editorial Office

9 REFERÊNCIAS

- Araujo-Filho, I., J. Brandao-Neto, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in advanced gastric carcinoma. *Arq Gastroenterol*, v.43, n.4, Oct-Dec, p.288-92. 2006.
- Baldus, S. E., S. P. Monig, et al. Correlation of MUC5AC immunoreactivity with histopathological subtypes and prognosis of gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*, v.9, n.9, Nov, p.887-93. 2002.
- Corfield, A. P., N. Myerscough, et al. Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease. *Gut*, v.47, n.4, Oct, p.589-94. 2000.
- Crew, K. D. e A. I. Neugut. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, v.12, n.3, Jan 21, p.354-62. 2006.
- Divito, K., L. Charette, et al. Long-term preservation of antigenicity on tissue microarrays. *Lab Invest.*, v.84, n.8, Aug, p.1071-8. 2004.
- Fang, W. L., C. W. Wu, et al. Mucin-producing gastric cancer: clinicopathological difference between signet ring cell carcinoma and mucinous carcinoma. *Hepatogastroenterology*, v.56, n.93, Jul-Aug, p.1227-31. 2009.
- Fenoglio-Preiser, C., F. Carneiro, et al. Tumours of the Stomach. In: S. R. Hamilton e L. A. Aaltonen (Ed.). *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARCPress, 2000. Tumours of the Stomach, p.38 - 52. (World Health Organization Classification of Tumours)
- Gurbuz, Y., V. Kahlke, et al. How do gastric carcinoma classification systems relate to mucin expression patterns? An immunohistochemical analysis in a series of advanced gastric carcinomas. *Virchows Arch*, v.440, n.5, May, p.505-11. 2002.
- Hidaka, S., K. Tanaka, et al. Clinicopathology and prognosis of mucinous gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology*, v.55, n.82-83, Mar-Apr, p.791-4. 2008.

Inca, I. N. D. C.-. *Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil*. S. D. A. À. Saúde. e C. D. P. E. V. D. Câncer. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde: 25 - 78 p. 2007.

Iriya, K. Anatomia Patológica do adenocarcinoma gástrico. In: J. J. Gama-Rodrigues, F. P. Lopasso, et al (Ed.). *Câncer do estômago - aspectos atuais do diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Organização Andrei Editora, 2002. Anatomia Patológica do adenocarcinoma gástrico, p.139-46

Iriya, K., P. M. Cury, et al. Carcinomas de estômago. In: C. E. Bacchi, P. C. C. D. Almeida, et al (Ed.). *Manual de padronização de laudos histopatológicos - Sociedade Brasileira de Patologia*. São Paulo: Reichmann & Autores Editores, 2005. Carcinomas de estômago, p.104 a 111

Jacob, C. E., J. Gama-Rodrigues, et al. Trends in tumor location in gastric carcinoma over a 28-year period. *Hepatogastroenterology*, v.54, n.76, Jun, p.1297-301. 2007.

Japanese Gastric Cancer, A. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer*, v.1, n.1, Dec, p.10-24. 1998.

Kabashima, A., T. Yao, et al. Relationship between biological behavior and phenotypic expression in undifferentiated-type gastric carcinomas. *Gastric Cancer*, v.8, n.4, p.220-7. 2005.

Kamangar, F., G. M. Dores, et al. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*, v.24, n.14, May 10, p.2137-50. 2006.

Kim, D. Y., H. R. Kim, et al. Clinicopathological features of patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *ANZ J Surg*, v.72, n.10, Oct, p.739-42. 2002.

Kocer, B., A. Soran, et al. Prognostic significance of mucin expression in gastric carcinoma. *Dig Dis Sci*, v.49, n.6, Jun, p.954-64. 2004.

Komuro, A., M. Yashiro, et al. Diffuse-type gastric carcinoma: progression, angiogenesis, and transforming growth factor beta signaling. *J Natl Cancer Inst*, v.101, n.8, Apr 15, p.592-604. 2009.

Kononen, J., L. Bubendorf, et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med*, v.4, n.7, p.844-7. 1998.

- Koseki, K., T. Takizawa, et al. Distinction of differentiated type early gastric carcinoma with gastric type mucin expression. *Cancer*, v.89, n.4, Aug 15, p.724-32. 2000.
- Lau, S. K., L. M. Weiss, et al. Differential expression of MUC1, MUC2, and MUC5AC in carcinomas of various sites: an immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol*, v.122, n.1, Jul, p.61-9. 2004.
- Lauren, P. A. e T. J. Nevalainen. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer*, v.71, n.10, May 15, p.2926-33. 1993.
- Lauren, P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*, v.64, p.31-49. 1965.
- Lee, H. S., S. B. Cho, et al. Protein expression profiling and molecular classification of gastric cancer by the tissue array method. *Clin Cancer Res*, v.13, n.14, Jul 15, p.4154-63. 2007.
- Lee, M. J., H. S. Lee, et al. Expression of mucins and cytokeratins in primary carcinomas of the digestive system. *Mod Pathol*, v.16, n.5, May, p.403-10. 2003.
- Lee, O. J., H. J. Kim, et al. The prognostic significance of the mucin phenotype of gastric adenocarcinoma and its relationship with histologic classifications. *Oncol Rep*, v.21, n.2, Feb, p.387-93. 2009.
- Li, C., S. Kim, et al. Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Oncology*, v.72, n.1-2, p.64-8. 2007.
- Li, X. H., H. C. Zheng, et al. The clinicopathological and prognostic significance of MUC-1 expression in Japanese gastric carcinomas: an immunohistochemical study of tissue microarrays. *Anticancer Res*, v.28, n.2A, Mar-Apr, p.1061-7. 2008.
- Luinetti, O., R. Fiocca, et al. Genetic pattern, histological structure, and cellular phenotype in early and advanced gastric cancers: evidence for structure-related genetic subsets and for loss of glandular structure during progression of some tumors. *Hum Pathol*, v.29, n.7, Jul, p.702-9. 1998.
- Mendoza, D., P. Herrera, et al. Variation in the prevalence of gastric cancer in Peru. *Int J Cancer*, v.123, n.2, Jul 15, p.414-20. 2008.

- Miyahara, R., Y. Niwa, et al. Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large Japanese population: data from a single institute over 30 years. *J Gastroenterol Hepatol*, v.22, n.9, Sep, p.1435-42. 2007.
- Mizoshita, T., T. Tsukamoto, et al. Expression of Cdx2 and the phenotype of advanced gastric cancers: relationship with prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol*, v.129, n.12, Dec, p.727-34. 2003.
- Mizoshita, T., T. Tsukamoto, et al. Expression of Cdx2 and the phenotype of advanced gastric cancers: relationship with prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol*, v.129, n.12, Dec, p.727-34. 2003.
- Nakamoto, J., R. Torisu, et al. Clinicopathological evaluation of biological behavior of submucosal invasive gastric carcinomas: relationship among lymph node metastasis, mucin phenotype and proliferative activity. *J Med Invest*, v.54, n.1-2, Feb, p.99-108. 2007.
- Nakamura, K., H. Sugano, et al. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gann*, v.59, n.3, Jun, p.251-8. 1968.
- Nitti, D., A. Marchet, et al. Prognostic value of subclassification of T2 tumours in patients with gastric cancer. *Br J Surg*, v.96, n.4, Apr, p.398-404. 2009.
- Ovalle, W. K. e P. C. Nahirney. Sistema Digestório Superior. In: (Ed.). *Netter Bases da Histologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. Sistema Digestório Superior, p.281 a 293
- Owen, D. A. Stomach. In: S. E. Mills (Ed.). *Histology for Pathologists*. Charlottesville: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. Stomach, p.591 - 602
- Park, J. C., Y. C. Lee, et al. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: an analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients. *J Surg Oncol*, v.99, n.7, Jun 1, p.395-401. 2009.
- Parkin, D. M., F. Bray, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, v.55, n.2, Mar-Apr, p.74-108. 2005.
- Pinto-De-Sousa, J., C. A. Reis, et al. MUC5B expression in gastric carcinoma: relationship with clinico-pathological parameters and with expression of mucins MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6. *Virchows Arch*, v.444, n.3, Mar, p.224-30. 2004.

- Pinto-De-Sousa, J., L. David, et al. Mucins MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 expression in the evaluation of differentiation and clinico-biological behaviour of gastric carcinoma. *Virchows Arch*, v.440, n.3, Mar, p.304-10. 2002.
- Reis, C. A., L. David, et al. Immunohistochemical study of the expression of MUC6 mucin and co-expression of other secreted mucins (MUC5AC and MUC2) in human gastric carcinomas. *J Histochem Cytochem*, v.48, n.3, Mar, p.377-88. 2000.
- Rohde, H., P. Bauer, et al. Proximal compared with distal adenocarcinoma of the stomach: differences and consequences. German Gastric Cancer TNM Study Group. *Br J Surg*, v.78, n.10, Oct, p.1242-8. 1991.
- Saito, H., T. Osaki, et al. Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer. *Am J Surg*, v.192, n.3, Sep, p.296-300. 2006.
- Sasaki, A., Y. Kitadai, et al. Mucin phenotype and background mucosa of intramucosal differentiated-type adenocarcinoma of the stomach. *Oncology*, v.66, n.5, p.379-87. 2004.
- Scholzen, T. e J. Gerdes. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*, v.182, n.3, Mar, p.311-22. 2000.
- Senapati, S., P. Sharma, et al. The MUC gene family: their role in the diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Histol Histopathol*, v.23, n.12, Dec, p.1541-52. 2008.
- Sobin Lh e W. C. *TNM classification of malignant tumours*. New York: Wiley-Liss Inc. 2002
- Stewart., B. W. e P. Kleihues. World Cancer Report. Lyon: *IARCPress*. 2003
- Tahara, E. Molecular biology of gastric cancer. *World J Surg*, v.19, n.4, Jul-Aug, p.484-8; discussion 489-90. 1995.
- Tajima, Y., K. Yamazaki, et al. Gastric and intestinal phenotypic marker expression in gastric carcinomas and recurrence pattern after surgery - immunohistochemical analysis of 213 lesions. *British Journal of Cancer*, v.91, n.3, p.1342-1348. 2004.
- Tajima, Y., T. Shimoda, et al. Gastric and intestinal phenotypic marker expression in gastric carcinomas and its prognostic significance: immunohistochemical analysis of 136 lesions. *Oncology*, v.61, n.3, p.212-20. 2001.

Takaishi, S., T. Okumura, et al. Gastric cancer stem cells. *J Clin Oncol*, v.26, n.17, Jun 10, p.2876-82. 2008.

Tatematsu, M., T. Tsukamoto, et al. Stem cells and gastric cancer: role of gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia. *Cancer Sci*, v.94, n.2, Feb, p.135-41. 2003.

Tsukashita, S., R. Kushima, et al. MUC gene expression and histogenesis of adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer*, v.94, n.2, Oct 15, p.166-70. 2001.

Uemura, N., S. Okamoto, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*, v.345, n.11, Sep 13, p.784-9. 2001.

Utsunomiya, T., S. Yonezawa, et al. Expression of MUC1 and MUC2 mucins in gastric carcinomas: its relationship with the prognosis of the patients. *Clin Cancer Res*, v.4, n.11, Nov, p.2605-14. 1998.

Vieth, M. e M. Stolte. Elevated risk for gastric adenocarcinoma can be predicted from histomorphology. *World J Gastroenterol*, v.12, n.38, Oct 14, p.6109-14. 2006.

Wang, R. Q. e D. C. Fang. Effects of Helicobacter pylori infection on mucin expression in gastric carcinoma and pericancerous tissues. *J Gastroenterol Hepatol*, v.21, n.2, Feb, p.425-31. 2006.

Yamagishi, M., M. Noda, et al. Correlation between cyclooxygenase-2, proliferative activity, and mucin phenotype in human advanced gastric cancer. *J Gastroenterol*, v.39, n.12, Dec, p.1143-9. 2004.

Yokota, T., Y. Kunii, et al. Signet ring cell carcinoma of the stomach: a clinicopathological comparison with the other histological types. *Tohoku J Exp Med*, v.186, n.2, Oct, p.121-30. 1998.

Zanghieri, G., C. Di Gregorio, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer*, v.66, n.9, Nov 1, p.2047-51. 1990.

Zhang, H. K., Q. M. Zhang, et al. Expression of mucins and E-cadherin in gastric carcinoma and their clinical significance. *World J Gastroenterol*, v.10, n.20, Oct 15, p.3044-7. 2004.

Zheng, H. C., H. Takahashi, et al. Upregulated EMMPRIN/CD147 might contribute to growth and angiogenesis of gastric carcinoma: a good marker for local invasion and prognosis. *Br J Cancer*, v.95, n.10, Nov 20, p.1371-8. 2006.

Zheng, H. C., X. H. Li, et al. Mixed-type gastric carcinomas exhibit more aggressive features and indicate the histogenesis of carcinomas. *Virchows Arch*, v.452, n.5, May, p.525-34. 2008.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)