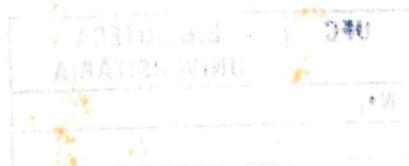


e419796  
XVI



**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO MORFOMÉTRICO DA  
REAÇÃO FIBRÓTICO-DESMOPLÁSTICA DO  
ADENOCARCINOMA GÁSTRICO**

ANÍSIO JOSÉ ALMEIDA ALEXANDRE

FC-00003363-1

e419796

R 810169198

em 02/06/98

DSC  
6/6/992  
4369c  
1998

**FORTALEZA - CEARÁ**

**1997**

<b>UFC</b>	<b>BIBLIOTECA UNIVERSITÁRIA</b>
<b>Nº.</b>	<b>R 8 JOJ 69</b>
	<b>02 / 06 / 98</b>

**Universidade Federal do Ceará  
Departamento de Cirurgia**

**ANÍSIO JOSÉ ALMEIDA ALEXANDRE**

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO MORFOMÉTRICO DA REAÇÃO  
FIBRÓTICO-DESMOPLÁSTICA DO ADENOCARCINOMA GÁSTRICO**

*Dissertação apresentada ao curso de  
Mestrado em Cirurgia do Departamento de  
Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde  
da Universidade Federal do Ceará, como  
requisito parcial para obtenção do título  
de Mestre em Cirurgia*

**Área de concentração: Bases da Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental**

**Orientador: Prof. Emérito HAROLDO GONDIM JUAÇABA**

**FORTALEZA - CEARÁ**

**1997**

Ficha Catalográfica  
Preparada pela Biblioteca da Faculdade  
de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

A369c  
1997

Alexandre, Anísio José Almeida  
Contribuição ao estudo da reação fibrótico-desmoplástica  
do adenocarcinoma gástrico / Anísio José Almeida  
Alexandre. \_ Fortaleza, 1997  
127f.: il  
Orientador: Prof. Emérito Haroldo Gondim Juaçaba.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do  
Ceará. Departamento de Cirurgia.  
1. Neoplasias gástricas. 2. Fibrose. 3. Desmoplasia.  
4. Adenocarcinoma gástrico 5. Câncer do estômago.  
I. Título.

CDD 616.992

Com carinho e amor,  
a minha esposa **CRISTINA**,  
apoio permanente e incondicional

e a minhas filhas  
**CHRISTIANI e LISIANI**,  
as razões de tudo.

A meu pai **ALOISIO**,  
exemplo de trabalho e honestidade, pelos  
ensinamentos que até hoje norteiam minha vida.

A minha mãe **MARIA LÚCIA**,  
exemplo de imensurável dedicação, amor e  
carinho, responsável pela minha educação e formação.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. EMÉRITO HAROLDO GONDIM JUAÇABA, a minha mais profunda gratidão. Além de ter sido seu residente, tive o privilégio de usufruir de sua inteligência e de ser o seu primeiro mestrando.

Ao Prof. Dr. FRANCISCO VALDECI DE ALMEIDA FERREIRA, amigo e co-orientador, pelo oportunidade, pelo incentivo e pela confiança. Suas apuradas críticas e seu espírito científico muito me estimularam a concluir este trabalho.

Ao Prof. ROBERTO WAGNER BEZERRA DE ARAÚJO, pela amizade e rica orientação. Pessoa de inteligência rara e de participação decisiva nos momentos difíceis, sem o qual não poderia concretizar mais essa jornada.

À Profª **Rosa Salami**, que nutriu em mim a perseverança para descobrir aquilo que os dados estatísticos tão teimosamente ocultavam.

Aos doutorandos **Luiza Helena Maia Amorim e Glauber De Menezes Ferreira**, pela valiosa colaboração dispensada na elaboração dessa dissertação.

Ao meu grande amigo Dr. **Antônio Leite Tavares**, homem sábio e humanista, visionário permanente de meu sucesso.

Ao Prof. Dr. **Paulo Roberto de Vasconcelos Leitão**, pela dedicação na coordenação do Mestrado.

Aos Prof. **José Moreira Lima** e Prof. Dr. **Luiz Roberto de Oliveira**, responsáveis pela fundação do Mestrado do Departamento de Cirurgia da UFC.

Ao Prof. Dr. **Francisco Sérgio Pinheiro Regadas**, pelo seu espírito científico, dinamismo, capacidade de trabalho e constante apoio à pós-graduação.

Aos meus amigos Prof. **Eugênio Lincoll Campos Maia**, Prof. **Antonio Borges Campos** e Prof. **Heládio Feitosa de Castro Filho**, sempre vigilantes no melhoramento da ciência, que tão bem souberam entender a minha ausência.

Ao médico e amigo de todas as horas, Dr. **Francisco Heine Machado**, uma especial gratidão pelo estímulo contínuo e presteza de sempre.

À Bibliotecária **Norma de Carvalho Linhares**, pela sua disponibilidade, cordialidade e orientação bibliográfica.

Aos amigos **Carlos Geminiano Coelho, Marcelo Lomônaco e Maria Rocicler Pereira Lima**, pela dedicação na elaboração técnica desse trabalho.

Aos meus colegas de Mestrado, Dra. **Ana Marta Nicodemo**, Dr. **Antônio Carlos Delgado Sampaio**, Dr. **Carlos Felipe Saraiva Bezerra**, Dra. **Emilce Maria Falcão Parayba**, Dr. **Fernando Antônio Siqueira Pinheiro**, Dr. **Francisco Jean**

**Crispin Ribeiro, Dr. Francisco Sálvio Cavalcante Pinto e Dr. Paulo Henrique Dourado Figueiredo**, pelo privilégio, a poucos concedido, de partilhar de seu convívio.

A todos os funcionários do Departamento de Patologia (UFC), em especial **Suzana Moura Mesquita** (bióloga), **Francisco José Oliveira, João Carlos da Silva, Maria Ercília dos Santos Pereira e Maria Zenaide dos Santos Pereira**.

Às secretárias do Mestrado, **Maria Liciene de Oliveira e Sandra Lúcia Lima**, pelo trabalho, dedicação e profissionalismo.

Aos meus irmãos **Aluísio, Aldísio, Fátima, Ricardo e Eugênia** e a todos meus entes queridos que em silêncio torciam por mim.

## SUMÁRIO

	Página
LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE GRÁFICOS	X
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE ABREVIATURAS	XII
RESUMO	XIII
ABSTRACT	IV
1. INTRODUÇÃO	V
1.1. Fatos Históricos	1
1.2. Considerações Gerais sobre Epidemiologia do Câncer Gástrico	4
1.3. Considerações Gerais sobre Classificação do Câncer Gástrico	9
1.4. Considerações Gerais sobre Histopatogênese do Câncer Gástrico	13
1.4.1. O epitélio normal	13
1.4.2. Biologia da célula neoplásica	16
1.4.3. Patologia	19
1.5. Interações do Colágeno com o Tecido Neoplásico	24
2. OBJETIVOS	37
3. MATERIAL E MÉTODOS	38
3.1. Critérios de exclusão	39
3.2. Preparação das lâminas	40
3.3. Coloração de Tricômico de Masson	40
3.4. Protocolo epidemiológico e morfométrico	41
3.5. Análise estatística	45
4. RESULTADOS	46
4.1. Avaliação Epidemiológica	47
4.2. Avaliação Anatomopatológica	54
4.3. Avaliação da Reação Fibrótica/Desmoplástica	58
4.3.1. Avaliação da fibrose em relação à localização	58
4.3.2. Avaliação da fibrose em relação ao tipo intestinal e difuso	63
4.3.3. Análise da sensibilidade e especificidade de valores preditivos	68
4.3.3.1. Em relação à localização	68
4.3.3.2. Em relação ao tipo intestinal e difuso	72
5. DISCUSSÃO	74
6. CONCLUSÕES	84
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
APÊNDICE	100

## LISTA DE FIGURAS

Página

Figura-1. Epitélio normal	15
Figura-2. Adenocarcinoma tipo intestinal c/ metaplasia intestinal	23
Figura-3. Adenocarcinoma tipo difuso c/ células em anel de sinete	23
Figura-4. Adenocarcinoma c/ limite plástica	25
Figura-5. Adenocarcinoma tipo difuso	25
Figura-6. Adenocarcinoma tipo intestinal c/ células inflamatórias	26
Figura-7. Adenocarcinoma tipo intestinal c/ fibrose periglandular	26
Figura-8. Adenocarcinoma tipo difuso c/ reação fibrótica	27
Figura-9. Adenocarcinoma tipo intestinal c/ fibrose periglandular	27
Figura-10. Esquema da leitura morfométrica	43
Figura-11. Retículo de pontos	43
Figura- 12. Adenocarcinoma tipo intestinal visto através do retículo de pontos	44
Figura-13. Adenocarcinoma tipo difuso visto através do retículo de pontos	44

## LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico-1. Percentagem de pacientes segundo faixa etária e sexo	48
Gráfico-2. Percentagem de pacientes segundo procedência	49
Gráfico-3. Percentagem de pacientes em função do tipo de bebida	50
Gráfico-4. Percentagem de pacientes em função da intensidade da dor	51
Gráfico-5. Percentagem de pacientes em função da perda de peso	52
Gráfico-6. Percentagem de pacientes em função da região do estômago	55
Gráfico-7. Percentagem acumulada dos pacientes em função da fibrose média do grupo de casos e controle no antro	59
Gráfico-8. Percentagem acumulada dos pacientes em função da fibrose média do grupo de casos e controle no corpo	61
Gráfico-9. Percentagem acumulada dos pacientes em função da fibrose média do grupo de casos e controle no cárдia	61
Gráfico-10. Percentagem acumulada dos pacientes em função da fibrose média no antro, para o tipo intestinal e controle	64
Gráfico-11. Percentagem acumulada dos pacientes em função da fibrose média no antro, para o tipo difuso e controle	64
Gráfico-12. Percentagem acumulada dos pacientes em função da fibrose média no corpo, para o tipo intestinal e controle	65
Gráfico-13. Percentagem acumulada dos pacientes em função da fibrose média no corpo, para o tipo difuso e controle	65
Gráfico-14. Percentagem acumulada dos pacientes em função da fibrose média no cárдia, para o tipo intestinal e controle	66
Gráfico-15. Percentagem acumulada dos pacientes em função da fibrose média no cárдia, para o tipo difuso e controle	67
Gráfico-16. Sensibilidade, especificidade, falsos positivos, falsos negativos do teste diagnóstico no antro	68
Gráfico-17. Sensibilidade, especificidade, falsos positivos, falsos negativos do teste diagnóstico no corpo	70
Gráfico-18. Sensibilidade, especificidade, falsos positivos, falsos negativos do teste diagnóstico no cárдia	72

## LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela-I. Distribuição dos pacientes segundo faixa etária e sexo	47
Tabela-II. Distribuição dos pacientes segundo procedência	47
Tabela-III. Distribuição dos pacientes em função de bebida alcoólica	49
Tabela-IV. Distribuição dos pacientes em função da dor	50
Tabela-V. Distribuição dos pacientes em função da perda de peso	51
Tabela-VI. Localização do adenocarcinoma gástrico	54
Tabela-VII. Tamanho do tumor em função da idade	55
Tabela-VIII. Classificação do adenocarcinoma segundo Borrmann	56
Tabela-IX. Classificação do adenocarcinoma segundo Ming	56
Tabela-X. Classificação segundo Lauren em função da idade	57
Tabela-XI. Tipos de adenocarcinoma segundo Lauren e localização	57
Tabela-XII- Teste t-student comparando fibrose média no antro	59
Tabela-XIII. Teste t-student comparando fibrose média no corpo	60
Tabela-XIV. Teste t-student comparando fibrose média no cárda	62
Tabela-XV. Teste t-student da fibrose média dos tipos intestinal e difuso	63
Tabela-XVI. Tabela da sensibilidade, especificidade, valor de predição, predição positiva, predição negativa, falso positivo e falso negativo dos testes diagnósticos adenocarcinoma no antro	69
Tabela-XVII. Tabela da sensibilidade, especificidade, valor de predição, predição positiva, predição negativa, falso positivo e falso negativo dos testes diagnósticos adenocarcinoma no corpo	70
Tabela-XVIII. Tabela da sensibilidade, especificidade, valor de predição, predição positiva, predição negativa, falso positivo e falso negativo dos testes diagnósticos adenocarcinoma no cárda	71

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ABNT** = Associação Brasileira de Normas Técnicas

**AJCC** = American Joint Committee on Cancer

**APC** = Adenomatus polyposis coli

**CG** = Câncer gástrico

**cm<sup>2</sup>** = Centímetro quadrado

**Cut-Off** = Ponto de corte

**DNA** = Ácido desoxirribonucleico

**EBV** = Epstein-Barr virus

**EGF** = Epidermal growth factor

**FGF** = Fibroblasts growth factor

**FN** = Falso negativo

**FP** = Falso positivo

**HE** = Hematoxilina-eosina

**HGF** = Hepatocyte growth factor

**H. pylori** = Helicobacter pylori

**HUWC** = Hospital Universitário Walter Cantídio

**IGF** = Insulin growth factor

**IJF** = Instituto Dr. José Frota

**IML** = Instituto Médico-Legal

**JCC** = Japanese Cancer Committee

**MCC** = Mutated in colon cancer

**MI** = Metaplasia intestinal

**mm** = Milímetros

**OMS** = Organização Mundial da Saúde

**PDGF** = Plaques derived growth factor

**pTNM** = Primary, Tumor, Node, Metastasis

**TGF** = Transforming growth factor

**TIMP** = Tissue inhibitor of metallo-proteinases

**UICC** = Union International contra lo Cancro

**VP** = Valor de predição

**VPN** = Valor de predição negativa

**VPP** = Valor de predição positiva

## **RESUMO**

## **Contribuição ao Estudo Morfométrico da Reação Fibrótico/desmoplástica do Adenocarcinoma Gástrico.**

**Adenocarcinoma Gástrico:  
Curso de pós-graduação (Mestrado) em Bases da Técnica Cirúrgica e Cirurgia  
Experimental do Departamento de Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da  
Universidade Federal do Ceará.**

Autor: Anísio José Almeida Alexandre

O estudo teve por finalidade traçar em nosso meio um perfil do adenocarcinoma gástrico. Em especial, analisar a morfometria da fibrose (reação fibrótico/desmoplástica) pela coloração de Tricrômico de Masson e estabelecer suas correlações histológicas. Fizeram parte do estudo 70 casos na avaliação epidemiológica e 32 casos na avaliação anatomo-patológica, de um total inicial de 139, após obedecerem aos critérios de exclusão. Todos os casos faziam parte do registro de acervo do Departamento de Patologia do Hospital Universitário Walter Cantídio e do Instituto Dr. José Frota. Os 10 casos controles foram selecionados no IML obedecendo ao critério de óbito com menos de 6 horas. Na avaliação epidemiológica 53 (75,7%) deles referem-se a homens e 17 (24,3%) a mulheres. Trinta e sete (52,9%) tinham mais de 60 anos, com apenas 7 (10,0%) entre os 20 e 40 anos. Na avaliação anatomo-patológica, 15 (46,9%) tinham tumor no antro, corpo 4 (12,5%), cárdia 2 (6,3%), antro/corpo 6 (18,8%), corpo/cárdia 1 (3,1%) e antro/corpo/cárdia 2 (6,3%). Dezenove (59,4%) eram do tipo intestinal e 13(40,6%) difuso. No antro ( $p=0,000$ ) e corpo ( $p=0,001$ ) a média das fibroses médias aferida através de um retículo de pontos (método de Aherne) foi maior que no grupo controle. No cárdia, no entanto, ( $p=0,179$ ) não houve diferença significativa. O tipo difuso no antro ( $p=0,000$ ) e no corpo ( $p=0,027$ ) a reação fibrótico/desmoplástica foi superior ao tipo intestinal. No cárdia ( $p=0,215$ ) não houve diferença significativa. Encontramos um Ponto de Corte (Cut-Off) para o antro de 3,6 pontos de média das fibroses médias, 5,8 pontos para o corpo e 5,4 pontos para o cárdia. O tipo intestinal no antro seria aquele de 3,6 a 11,12 pontos e o difuso acima de 11,12 pontos. No corpo seria intestinal de 5,8 a 8,16 pontos e difuso acima de 8,16 pontos. No cárdia devido ao pequeno número de casos não foi possível de média. A adoção de Pontos de Corte das médias das fibroses médias mostrou ser mais uma variável importante, na distinção dos tipos difuso e intestinal da classificação de Lauren, e consequentemente trará um melhor planejamento terapêutico para esses doentes.

## Abstract

The aim of this study was to draw a profile of the gastric adenocarcinoma in our local medical community, mainly analysing the morphometric fibrosis (desmoplastic reaction) with the aid of Masson's trichrome stain, establishing its histological correlation. The research material was selected from an initial 132 case sample in the period of 1992-94, on the basis of strict exclusion criteria. The epidemiological evaluation covered 70 cases only, whereas the histopathological evaluation was based on 32 cases. All cases were recorded in the files of the Department of Pathology of two major hospitals in the city of Fortaleza (Walter Cantídio University Hospital and the Dr. José Frota Institute). Controls were selected from the records of the local Forensic Medicine Institute, to include deaths occurred within a six-hour period. In the epidemiological evaluation the subjects consisted of 53 males (75,7%) and 17 females (24,3%). As for age distribution, 37 (52,9%) were over 60 and 7 (10,0%) between 20 and 40. In the histopathologic evaluation the breakdown by tumor site was as follows: 15 had tumors placed in the antrum (46,9%), including pyloric region, 4 in the body (12,5%), 2 in the cardia and fundus (6,3%), 6 in the antrum/body (18,8%), 1 in the body/cardia (3,1%), and 2 in the antrum/body/cardia (6,3%). Nineteen cases (59,4%) were intestinal-type and 13 (40,6), diffuse-type. In the antrum, ( $p=0,000$ , log-rank test) and body ( $p=0,001$ , log-rank test) the mean of fibrosis occurrence was higher than the control group. In the cardia ( $p=0,179$ , log-rank test), however, no significant difference was found. The fibrotic reaction in both antrum ( $p=0,000$ , log-rank test) and body ( $p=0,027%$  log-rank test) was greater more noticeable for the diffuse-type outnumbered the intestinal-type. There was no significance in the cardia ( $p=0,215$ , log-rank test). The cut-off point found by morphometric AHERNE's method for the antrum was 3,6 for average fibrosis, 5,8 for the body and 5,4 for the cardia. The interval for the intestinal-type in the antrum varied between 3,6 and 11,12 points and the diffuse-type in the antrum stayed above 11,12. In the body, the intestinal-type went from 5,8 to 8,16 points and the diffuse-type, above 8,16 points. Due a small number of cases in the cardia, it was not possible to establish a cut-off point for intestinal and diffuse type tumors. The use of cut-off points in the study proved to be another important variable in diagnosing tumors according to LAUREN's classification, and, as a result, it will bring about a better therapeutic planning for patients with gastric cancer.

"Eu geralmente digo que quando você pode medir o que está falando e expressá-lo em números, você sabe alguma coisa sobre isso. Mas quando não, o seu conhecimento é algo frágil e insatisfatório. Isto pode ser o começo do conhecimento, mas você dificilmente terá em suas idéias os estados avançados da ciência." (Lord Kelvin em 1883) (AHERNE, 1970)

## 1. INTRODUÇÃO

## **1.1 FATOS HISTÓRICOS**

O câncer gástrico (CG) é uma doença heterogênea que há muito flagela a humanidade. Desde Avicenna (980-1037), autor dos primeiros relatos sobre essa malignidade, passando pelas necrópsias de Avenzoar (1091-1162), até chegar a uma descrição detalhada de Morgagni (1761), a medicina convive ainda hoje com essa moléstia única e misteriosa (ReMINE, 1985).

Alguns personagens importantes de nossa História, incluindo familiares de Napoleão Bonaparte, vieram a falecer desse mal. O fato de Napoleão ser sempre retratado em posição típica, com as mãos colocadas no dorso e à frente do epigástrio, foi atribuído às dores intensas que sentia por gastrites prolongadas, que o acometiam nos seus breves períodos de reclusão (FUCHS et al., 1995; ReMINE, 1985).

Em 1874, Theodor Billroth (1829-1894) elaborou em cães um método de ressecção gástrica. Junto com Carl Gosenbauer e Alexander Von Winwarter, operou 7 cães, sendo que 2 deles tiveram morte precoce por deiscência de sutura, e apenas 2 sobreviveram por um período mais longo. Os dois cães sobreviventes foram sacrificados 8 meses depois da cirurgia, e, já nessa ocasião, em um deles existiam duas úlceras de boca anastomótica (WANGESTEEN et al., 1982; ReMINE, 1985).

Na verdade, Billroth não foi o primeiro a efetuar ressecção por CG. Precederam-no, em 1879, Jules E. Péan, de Paris, e Ludwik Rydygier, de Culm,

na Polônia. Mas nem um nem o outro obteve o mesmo sucesso de Billroth, acreditando-se que seus pacientes tenham morrido de peritonite, por deiscência de uma sutura provavelmente inadequada. Em ambos os casos, foram usados pontos de cat-gut para anastomose gastroduodenal, diferente da seda fenicada muito difundida à época (WANGESTEEN et al., 1982).

Já Connor, em 1884, tentou a primeira gastrectomia total por câncer, não obtendo êxito pela morte do paciente na mesa operatória. No entanto, em 1897, Carl Schlatter realizou-a com sucesso, determinando àquela época um grande avanço na cirurgia digestiva. Teria ele, para reconstrução do trânsito intestinal, confeccionado uma anastomose término-lateral entre o esôfago seccionado e o jejuno. Pouco depois, aqui no Brasil, Arnaldo Vieira de Carvalho (1867-1920), que viria mais tarde a ser o fundador da Faculdade de Medicina de São Paulo, executou a primeira no país e a quinta no mundo, tendo o paciente sobrevivido ainda por quase dois anos (WANGESTEEN et al., 1982).

Em 1906, Rieder e Holzknecht publicaram artigos sobre o valor dos estudos de raios-X empregando subnitrito de bismuto, para detecção contrastada das lesões da câmara gástrica. Marcava-se aí o início da radiologia no estudo do tubo digestivo, tendo como seguidores Försell (Estocolmo), Cole (Nova Iorque), Barclay (Inglaterra) e Corman (Clínica Mayo, Minnesota) (ReMINE, 1985).

Somente por volta dos anos 50, é que Shirakabe, do National Cancer Center Hospital (Tóquio-Japão), desenvolveu a radiografia com duplo contraste, representando grande avanço para o diagnóstico precoce da doença, por sua facilidade de realização e pela acurácia de seu diagnóstico (ICHIKAWA, 1993). Mas demorou algum tempo para que o Ocidente acreditasse no método e assimilasse as suas vantagens, somente ocorrendo isto, em torno de 1970, por realização do Congresso Internacional de Câncer, em Houston, no Texas. Justifica-se que, enquanto a endoscopia se presta melhor para o diagnóstico de pequenas lesões de 1 a 2 mm de diâmetro, o raio-x com duplo contraste é mais efetivo em demonstrar a aparência total da lesão, sendo extremamente útil no planejamento operatório (YOSHIDA, 1993).

Em 1923, Wolf Schindler desenvolveu o gastroscópio flexível somando-se em muito ao armamentário propedêutico do CG. Papanicolau, em 1946, introduziu a citologia esfoliativa para lesões cancerosas, aumentando ainda

mais a sensibilidade e especificidade do diagnóstico com esse método (ReMINE, 1985).

Cuneo, Jamieson e Dobson, em 1906, após muitas dissecções, deram as primeiras ilustrações detalhadas do sistema linfático do estômago e suas influências no tratamento dessa doença. Em 1941, Walers, Gray e Priestley publicaram um estudo exaustivo sobre os carcinomas de estômago e encontraram 53,6% de metástases comprometendo seus linfonodos (ReMINE, 1985).

Desde 1948, preconiza-se que o comprometimento linfonodal retira do doente qualquer chance de cura. Pack & Mc Neer, em 1951, revisando 92 necrópsias de gastrectomias parciais, concluíram que 50% delas apresentavam recidiva no estômago remanescente, 14% no coto duodenal e 22% nos linfonodos perigástricos, recomendando uma cirurgia mais radical para essa doença (ReMINE, 1985).

Ao contrário, as gastrectomias parciais ou totais com linfadenectomia radical sistemática e terapias adjuvantes somente agora são fonte de vários estudos em andamento no Reino Unido e na Holanda, sendo já aceitas também no resto da Europa e EUA (RODHE, 1993; SHUI et al., 1993; SIEWERT et al., 1993; KIM et al., 1992; KIM et al., 1993). Desde a década de 60, cirurgiões japoneses são defensores fervorosos de tal técnica, mostrando que, com o aprimoramento técnico, a mortalidade pode manter-se em torno de 2%, proporcionando uma sobrevida superior (MARUYAMA et al., 1993; RESTREPO et al., 1994; MISHIMA et al., 1987). Como tantos outros cirurgiões contemporâneos, Owen H. Wangensteen, após ter ido visitar o professor Nakayama, no *Women's Medical College* de Tóquio, lamentou ter tido a infelicidade de permanecer tanto tempo do lado errado (WANGESTEEN et al., 1982).

## **1.2. Considerações gerais sobre epidemiologia do câncer gástrico.**

O CG é a segunda neoplasia maligna mais freqüente no mundo. Perde em incidência somente para o câncer de pele, cujos dados estatísticos não são muito fidedignos (CORREA, 1991; VENOOK, 1996). Desde a Segunda Guerra Mundial, a incidência vem decrescendo bastante na maioria dos países industrializados, embora em outros, como no Japão, a mortalidade ainda se mantenha elevada (AOKI, 1993).

Segundo CORREA, 1992, a partir dos anos 80 o CG tornou-se a mais freqüente neoplasia letal registrada no mundo. Foram 682.400 novos casos somente no ano de 1980 (CORREA, 1991). Em 1985, observou-se um pico de 25.000 novos casos, sendo 15.000 em homens e 10.000 em mulheres, com 14.300 mortes somente nos EUA, segundo a American Cancer Society. As razões para esse pico ainda não são inteiramente claras, mas acredita-se que sejam devidas ao aumento das populações imigrantes provenientes das regiões de alto risco (AOKI, 1993).

De acordo com estatísticas de 40 países, durante os anos de 1984 e 1985, a taxa de mortalidade do CG com idade-ajustada, em ordem descrente foi: Costa Rica, Japão, Chile, Polônia e Hungria, nos homens. Em mulheres, a Costa Rica teve também a mais alta incidência, seguida de Japão, Guatemala, Chile e Portugal (HORIUCHI, 1993). Em outros países, porém, a mortalidade é pequena e até 5 vezes menor, como nos Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia (COHEN et al., 1986).

Nos Estados Unidos, a incidência tem caído bastante nos últimos 40 anos, posicionando-se como oitava causa de morte por câncer, sendo responsável por 13.700 (2,7%) das 510.000 mortes por neoplasia maligna, somente no ano de 1990 (SHIU et al., 1993). Essa queda na incidência se refletiu na diminuição de 30 para 6 casos/100.000 nos homens, e de 21 para 4 nas mulheres, tendo sido registrado um nível recorde baixo em 1920, com 3 mortes para cada 100.000 habitantes. Sua sobrevida, porém, continua pequena, algo em torno de 5 a 15% em 5 anos, naquele país (DAYAL, 1989, AOKI, 1993).

O Japão, na década de sessenta, registrou níveis de mortalidades alarmantes, 70 óbitos para cada 100.000 habitantes. Similarmente, aumentos

temporários nas taxas de mortalidade foram também observados na Polônia e Itália, que mostraram uma tendência a uma diminuição somente após os anos 60. Em Portugal, um aumento vem sendo identificado desde 1975, contudo, seu pico não tem sido tão alto quanto o do Japão (SAWAI et al., 1994; YAMAZAKI et al., 1983; AOKI, 1993).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde e do Instituto Nacional do Câncer, no Rio de Janeiro, o câncer de estômago se situa em terceiro na incidência decrescente (8%), dentre as neoplasias malignas do homem. É precedido somente por pulmão e próstata no homem, e na mulher é superado apenas pelo câncer de mama, colo uterino e colorretal (BRASIL, 1995, BRASIL, 1997).

O Nordeste se revela como uma região de média a alta incidência, com 12 casos por 100.000 habitantes, nos homens, e 7,3 por 100.000, nas mulheres. No Ceará, a mortalidade devido a esse câncer nos homens representa a principal causa e a terceira entre as mulheres, sendo precedida somente pelo câncer de colo uterino e mama, nessa ordem (SILVA, 1982).

Em Fortaleza, é a maior causa de morbi-mortalidade dos homens e a terceira junto às mulheres, excluindo-se também o câncer de pele. Aqui, sua incidência é de 46,8/100.000 homens e 20,1/100.000 mulheres, representando quase a metade das neoplasias do trato digestivo. Em cada 6 homens com câncer em Fortaleza, 1 tem câncer no estômago. Estamos portanto, numa área de média a alta incidência, abaixo somente do Chile e Japão, que é de 70 a 80/100.000, porém, muito mais alto do que os EUA, 10/100.000 habitantes (JUAÇABA, 1984).

É uma doença altamente letal, com pouco menos de 20% dos pacientes diagnosticados no Ocidente nos estágios iniciais, sobrevivendo mais de 5 anos. O pobre prognóstico se deve principalmente ao diagnóstico tardio, representado por sintomas vagos e inespecíficos no momento de sua apresentação, a não ser que se produza significante obstrução ou ocorrência de uma disseminação (VENOOK, 1996).

Muitos fatores de risco têm sido apontados por diferentes autores em vários contextos, para tentar justificar sua etiologia. Uma combinação desses fatores (promotores e protetores) têm sido encontrados dependendo das diferenças nos estilos de vida, e principalmente no que diz respeito a tempo e

lugar. Enumeram-se como fatores promotores os alimentos salgados (picles, peixe salgado, carne salgada, carne de sol); a grande ingestão de cereais não refinados; a baixa ingestão de frutas; o fumo (somente em japoneses e não em caucasianos); a alta ingestão de álcool; os horários de alimentação irregulares; a baixa escolaridade; a baixa condição sócio-ecônica; o trabalho físico pesado; e o estresse mental. Já entre os fatores protetores estariam a ingestão de alimentos não derivados da carne animal, os produtos derivados do leite, os vegetais verdes ou amarelados, as frutas frescas e o feijão (AOKI, 1993; BUIATTI et al., 1990; COTRAN et al., 1989; DAVID et al., 1994; FUCHS & MAYER, 1995; CORREA, 1992; JUAÇABA, et al. 1977).

Outros autores chegam até a estabelecer condições precursoras do CG, como a gastrite crônica atrófica com metaplasia intestinal, a anemia perniciosa, a gastrectomia parcial por doença benigna, a infecção por *H. pylori*, a doença de Menetrier, os pólipos gástricos adenomatosos, o esôfago de Barret, a história familiar, o grupo sanguíneo do tipo A, e a síndrome do câncer de cólon não poliposo hereditário (VISTE et al., 1986; FUCHS et al., 1995; DAVID et al., 1994).

A alta concentração de nitratos na água e nos alimentos, caso típico aqui em nosso meio, bem como em outros países, é descrita como um dos fatores responsáveis pela alta incidência em algumas regiões (JUAÇABA et al., 1977, BUIATTI, 1990). Já entre os nativos da Groenlândia, onde no preparo dos alimentos resulta um produto final rico em benzopirenos, essa substância tem sido implicada na carcinogênese do CG (COTRAN, 1989).

Fato mais sombrio é encontrado em aldeões do norte da Sibéria, onde a alimentação preferida é o peixe, preparado sob a forma de defumação, resultando em uma incidência tão elevada da doença, que supera nas mulheres o câncer do colo uterino e da mama (JUAÇABA et al., 1977).

Por outro lado, altos índices de metaplasia intestinal (MI), gastrite crônica e/ou úlceras gástricas repetidas têm sido observados, em grupos que estão entre aqueles de alto risco para desenvolver CG. Uma história prévia de doenças gástricas bem como as aggreções familiares sugerem também que tanto fatores genéticos quanto ambientais estejam envolvidos na carcinogênese dessa neoplasia. Mesmo creditando-se a fatores dietéticos uma função relativamente importante na carcinogênese, convém lembrar que a dieta

é devida principalmente a hábitos e condições ambientais (NAKAMURA et al., 1993; TAKI et al., 1981).

No Ceará, a conservação de proteínas é feita quase universalmente pelo sal. A preparação dos alimentos se faz até hoje, com muita freqüência, pela assadura direta em fogo de lenha, o que deixaria no resíduo da combustão benzopirenos e outros hidrocarbonetos policíclicos, comprovadamente provocadores de câncer em animais de experimentação (JUAÇABA, 1977).

OGADAWA et al., 1985, analisando no Japão o registro de câncer de 9.131 pacientes, no período de 1978 a 1981, encontrou um percentual de até 12,2% de pacientes com história familiar de CG em relação a outros cânceres, estando a maior variação entre 1,2 a 2,9%. Tal fato só é superado pelo câncer colorretal, concluindo-se por esse estudo, que o fator hereditário é o ponto mais marcadamente expressivo.

A partir de 1975, um novo grande fator tem sido acrescido: a infecção pelo *Helicobacter pylori*. Os efeitos dessa bactéria no ambiente da cavidade gástrica e na sua mucosa ainda são poucos compreendidos. Entretanto, um aumento na replicação celular e uma constante atração de polimorfonucleares leucócitos provocados por esse germe são eventos suspeitos de potencial carcinogênico (CORREA, 1992; SUGIMURA, 1993; FUCHS et al., 1995; CRAAMEN et al., 1994). Além disso o pH aumentado (alcalino) parece promover o crescimento bacteriano do *H. pylori*, que por sua vez reduz o nitrato dietético para nitrito, o qual na presença de aminas produz um componente carcinogênico N-nitroso (ROSAI, 1996; STEMMER-MANN et al., 1994; WEBER et al., 1994).

Muñoz foi o primeiro a publicar que o CG do tipo intestinal era comum nas áreas de alto risco e o difuso nas áreas de baixo risco. Subseqüentemente, em um outro estudo mostrou que um declínio na incidência do CG era primariamente explicada pela diminuição de casos do tipo intestinal. Já Correa propôs que o tipo intestinal era um tipo epidêmico e dependia de fatores ambientais, enquanto o tipo difuso era dependente de fatores constitucionais de cada indivíduo (LAUREN et al., 1993, ANTONIOLLI et al., 1982).

Exceto no Japão, o CG apresenta uma alta incidência em populações de baixo padrão sócio-econômico, devendo-se o seu declínio gradual a um reflexo da melhoria dessas condições. (CORREA, 1991; YAMAZAKI et al., 1989).

Nessas populações, observa-se uma dieta protéica pobre e um grau de escolaridade de curta duração. Os índices de desenvolvimento físico, como peso e altura, em crianças na idade escolar primária, são muito baixos, assim também uma menarca tardia. Mudanças regressivas na mucosa gástrica com funcionamento deficiente ocorrem em idade precoce em relação ao tipo de criação e escolaridade. Boa educação escolar na infância e na adolescência protegem as crianças do trabalho físico pesado e precoce, bem como da má nutrição, todos eventos de risco. A educação incluindo treinamento físico leva a um bom amadurecimento do corpo e enseja adequado conhecimento sobre como viver saudável (AOKI, 1993).

Ainda naquele país, o grau de escolaridade na infância e adolescência acompanhou o rápido crescimento econômico a partir de 1890, sendo que 80% das crianças estavam na escola primária àquela época. Nos EUA, Inglaterra e País de Gales, a escolaridade compulsória, obrigatória por lei, se deu antes de 1850, porém, não foi observada em todo o país em larga escala, àquele tempo. Somente quando instituída foi que coincidiu com o declínio desta neoplasia (AOKI, 1993; HISAMICHI et al., 1993).

### **1.3. Considerações gerais sobre classificação do câncer gástrico**

A classificação de um CG pelo patologista é primariamente baseada em um estudo cuidadoso da macroscopia e microscopia, suplementado por técnicas especiais de histoquímica e imuno-histoquímica, quando necessário (GEBOES et al., 1989; WALDUM & BRENNNA, 1993).

Os tumores malignos primários do estômago estão divididos em: adenocarcinomas, tumores de células endócrinas (carcinoides) e carcinomas. No câncer metastático as origens mais freqüentes são as linfomatoses, as leucemias, a mama e o melanoma, nessa ordem de incidência. (DAYAL & DeLELLIS, 1989). A maioria é de adenocarcinoma e são definidos como tumores malignos do epitélio glandular composto de estruturas tubulares, acinares e papilares (HERMANEK et al., 1993).

Existem hoje várias classificações histológicas e, para se ter o máximo de benefício, uma classificação deve preencher três requisitos básicos: 1) indicar a etiologia e histogênese do tumor; 2) auxiliar na previsão prognóstica e 3) ser de fácil aplicação por diferentes patologistas, sendo prontamente reproduzível. O intento de uma classificação de tumores é para organizar tumores definidos especificamente em grupos e subgrupos. Tumores classificados em um grupo não são necessariamente réplicas um do outro, mas se parecem mais com tumores do mesmo grupo do que com de outros grupos (GEBEOS et al., 1989).

Em contraste com os cânceres colorretais, que são invariavelmente uniformes e mais ou menos diferenciados, os CG são muito heterogêneos do ponto de vista morfológico. Essa heterogeneidade se reflete na ampla diversidade das classificações histopatológicas publicadas, baseadas em diferentes abordagens como perfil histológico, grau de diferenciação, histogênese e padrão de crescimento. Essa atitude pragmática obscurece o fato de  $\frac{3}{4}$  dos CG possuírem dois ou mais componentes heterogêneos distintos. Isto dificulta muito encontrar uma classificação que seja mais útil em relação a fatores prognósticos (CARNEIRO et al., 1995).

Historicamente, existem numerosos e complexos sistemas para tipificação histológica dos carcinomas gástricos. A complexidade desses

sistemas poderia até explicar por que alguns patologistas, particularmente norte-americanos, duvidam sobre da validade dessas várias classificações.

Foi pensando nisso que, em 1977, a OMS (Organização Mundial de Saúde) apresentou uma classificação relativamente simples e reproduzível. Contudo, ela não acrescentou nenhum significado prognóstico ou terapêutico, além do que, na revisão da sua segunda edição, duas outras classificações foram aí incluídas: a de Lauren, predominantemente usada na Europa, e a de Ming (HERMANEK, 1993). Por esta, os tumores eram classificados em tubulares, papilares, mucinosos e em anéis de sinete, baseado-se muito na morfologia da célula cancerosa (CIMERMAN et al., 1994).

Na classificação de Lauren, os tumores são classificados em intestinal e gástrico infiltrante ou difuso, com base na predominância da disposição microscópica arquitetural. No tipo intestinal as células estão dispostas em padrões glandulares bem formados, enquanto que no difuso as células tumorais estão dispostas isoladamente ou em pequenos aglomerados sem formação glandular (MASUDA et al., 1994; DAYAL & DeLELLIS, 1989; LAURÉN, 1993; LUNDEGARDH et al., 1991).

Em adição, ela tem recentemente ganho importância, pois tem provado seu valor no que diz respeito aos propósitos epidemiológicos e planejamento clínico-cirúrgico terapêutico. Um exemplo disso é a diferença de disseminação nas estruturas vizinhas. O tipo difuso, mesmo a parede gástrica apresentando aparência macroscópica normal, requer diferentes tipos de abordagens cirúrgicas, no tocante às margens de ressecção (MICHELASSI et al., 1994; HAUGSTVEDT et al., 1992; HERMANEK, 1993).

Para padronização, bem como para avaliação prognóstica, vários autores estabeleceram que tumores que possuem estruturas tanto do tipo intestinal quanto do tipo difuso, desde que esta relação não ultrapasse 5%, devem ser classificados como do tipo difuso. Mesmo assim, como já dito acima, é bom lembrar que mesmo a maioria dos carcinomas gástricos se classificando dentro desses dois tipos, em 10 a 15% tal intento se torna impossível, pois eles quase não ultrapassam o percentual de 5% de formação de células isoladas ou de formação glandulares, ou são indiferenciados com um padrão de crescimento sólido compacto. Nesse caso, esses tumores devem ser chamados de mistos,

não classificáveis ou indeterminados (NAGAYO, 1993; HAOT et al., 1989; LUNDEGARDH et al., 1991; HERMANEK, 1993; MAEHARA et al., 1994).

Considerando-se o estudo de cada patologista, tanto a sensibilidade como a especificidade sempre foram maior na classificação de Lauren, de forma que a maioria dos grandes centros de referência no mundo inteiro prefere hoje essa classificação histológica (PALLI et al., 1991). Mas apesar de muitos confirmarem o significado prognóstico da classificação de Lauren, outros não vêem nela significado algum. A maior razão para essa controvérsia pode ser a pronunciada heterogeneidade histomorfológica da maioria dos CG, alcançando quase 15% de todos os carcinomas mistos por essa classificação (GABBERT et al., 1992, LUNDEGARDH et al., 1991).

A concordância nas classificações anatomo-patológicas sempre foi maior na de Lauren, tendo sido identificada em até 80 a 88% dos casos, enquanto a de Ming está entre 57 a 73% e a OMS em 68 a 79%. As discordâncias acontecem geralmente quando um patologista classifica como misto e outro entre intestinal ou difuso, mas raramente quando um achado de difuso ou de intestinal (PALLI et al., 1991).

A utilidade dessas classificações são dependentes não somente de suas adequações para propósitos clínicos, especialmente como guia para métodos de tratamento pós-operatório e para avaliação prognóstica, mas também na suas utilidades epidemiológica, estatística e de investigação científica (NAGAYO, 1993).

Já a classificação de Ming divide o carcinoma gástrico em dois tipos: infiltrante e expansivo. Nesta classificação, portanto, considera-se exclusivamente o comportamento das margens tumorais, só podendo ser ela aplicada em peças cirúrgicas e não em biópsias (RIBEIRO et al., 1981; HERMANEK, 1993). Ela tem uma correlação prognóstica menor do que a de Lauren e segundo alguns autores não possui nenhum valor prognóstico, pois peca também pelo fato de ser aplicada apenas nas neoplasias avançadas (CIMERMAN et al., 1994).

Outras classificações se baseiam somente na aparência histológica e características macroscópicas, no sentido de definir o prognóstico nos vários estágios da doença, procurando auxiliar na definição de um melhor regime de tratamento. Em 1926, Borrmann dividiu a aparência macroscópica dos CG em

quatro tipos: tipo I - polipóide; tipo II - ulcerado; tipo III - ulcerado e infiltrante, e o tipo IV - difuso. Determinou, em sua revisão, uma sobrevida de 5 anos de 45%, 45%, 20% e 6% para os tipos de I a IV, respectivamente. Outros autores negam fortemente, no entanto, a validade dessa aparência histológica em predizer sobrevidas para os doentes (DAVESSAR et al., 1990).

CARNEIRO et al. (1995), dividem o adenocarcinoma do estômago em células isoladas, glandular sólido e misto, e tentam dar-lhes valores prognósticos analisando os seguintes parâmetros: idade, aspecto macroscópico, tipo histológico de acordo com sua própria classificação histológica, padrão de crescimento de acordo com a classificação de Ming, estadiamento pTNM, invasão venosa e grau de desmoplasia. Caso o adenocarcinoma exibisse mais de uma característica morfológica era então chamado de misto, em que o menor componente só ocupasse até 5% do tumor.

A pior correlação prognóstica entre as quatro, Lauren, Ming, Borrmann e OMS, tem sido a da OMS, e isso já era esperado, pois é baseada essencialmente em características morfológicas. A de Lauren tem sido a que oferece melhor correlação prognóstica e planejamento terapêutico, pois, o fato do tipo difuso apresentar um alto percentual de tumor residual se presta muito bem para planejar as ressecções operatórias mais amplas. Já a da OMS não oferece dados suficientes nem mesmo sobre a sobrevida do paciente, sendo seu uso justificado somente por sua distribuição mundial (CIMERMAN et al., 1994; RIBEIRO et al., 1981).

As classificações histológicas do CG usadas em vários estudos clínico-patológicos são, principalmente descritivas. Os adenocarcinomas (tubular, papilar ou sólido) são separados alguma vezes dos difusos (em anel de sinete, desmoplástico ou anaplásico), cada tipo com os vários graus de diferenciação estrutural ou citológica. De longe, as tentativas para encontrar uma classificação histogenética completamente uniforme têm tido pouco sucesso, devido a uma pobre reprodutibilidade. Contudo, os estudos ultra-estruturais ainda em curso poderão auxiliar na identificação dos diferentes tipos (FIOCCA et al., 1987).

## **1.4. Considerações gerais sobre histopatogênese do câncer gástrico.**

### **1.4.1 O epitélio normal**

O estômago possui quatro camadas ou túnica: mucosa, submucosa, muscular e serosa. A mucosa por sua vez se subdivide em camada epitelial de revestimento, lâmina própria e muscular da mucosa. A lâmina própria é constituída de tecido conjuntivo frouxo, rica em vasos sanguíneos e linfáticos, bem como em fibras musculares e tecido linfóide. A submucosa, além do tecido conjuntivo frouxo, vasos sanguíneos e linfáticos, apresenta plexos nervosos submucosos chamados de plexos de *Meissner*. Na camada muscular existem duas unidades principais que são as fibras musculares lisas e o plexo nervoso mioentérico de *Auerbach*, situados entre as duas subcamadas musculares. Já na camada serosa predomina o tecido conjuntivo frouxo e o mesotélio (JUNQUEIRA et al., 1995) (figura-1, p 15).

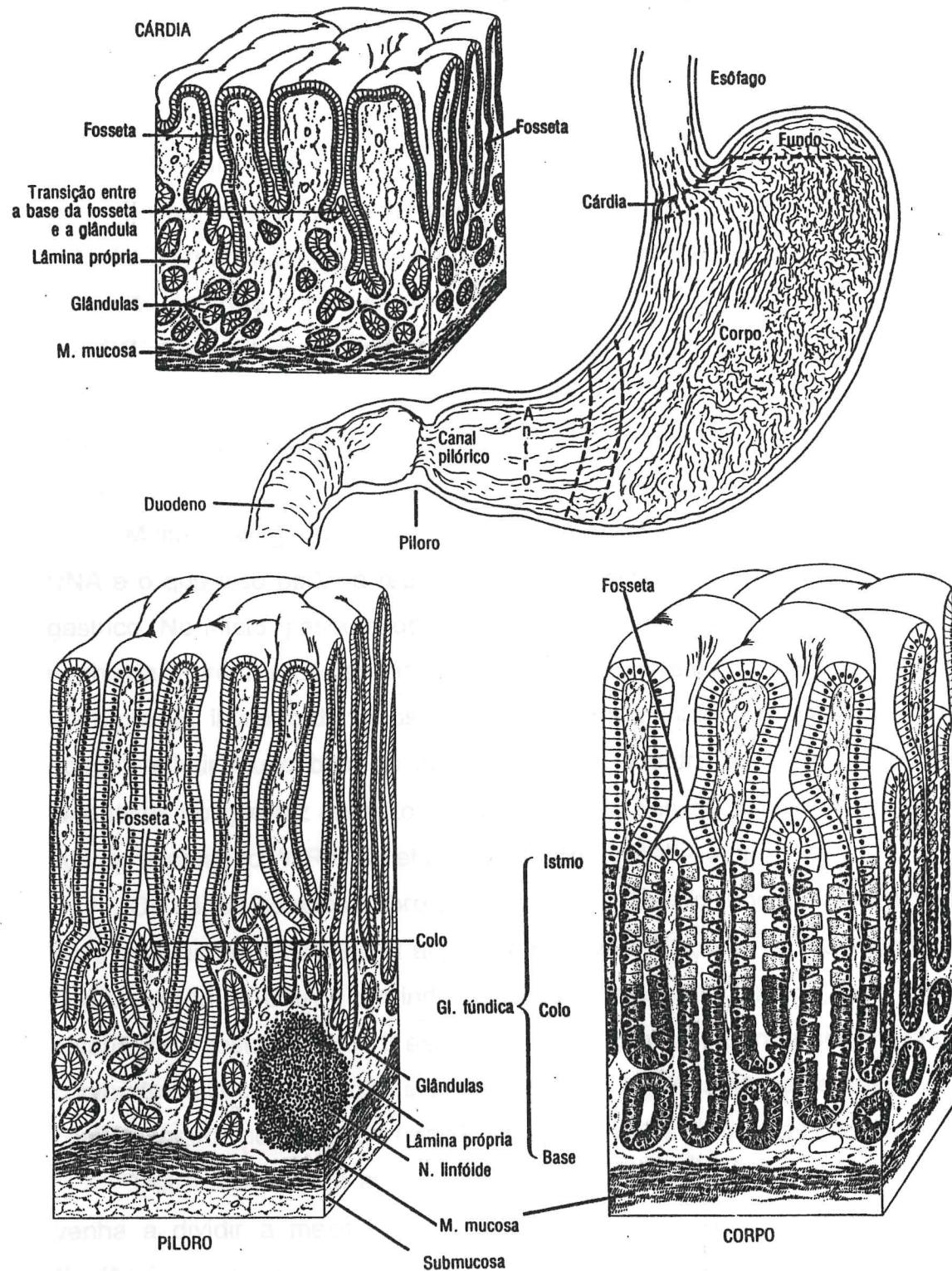
Dentre as células que compõem o tecido conjuntivo, o fibroblasto é a célula mais comum e a principal responsável pela formação das fibras do material intercelular amorfo. A sua forma jovem é chamada de fibroblasto, sendo que, na medula, recebe o nome de fibrócito (JUNQUEIRA et al., 1995).

Anatomicamente o estômago se divide em três regiões principais: cárda, corpo-fundo (corpo), e antro-pilórica (antro), tendo cada uma delas características histológicas peculiares. No cárda, a estreita faixa de mucosa apresenta lâmina própria contendo glândulas tubulosas simples ou ramificadas. No corpo, a lâmina própria se apresenta totalmente preenchida por um tipo característico de glândulas tubulosas, sendo essas glândulas formadas por cinco tipos diferentes de células: células fontes ou *stem*; células parietais ou oxínticas; células mucosas do colo; células zimogênicas ou principais; e células enteroendócrinas ou argentafins. Na região antral as fossetas gástricas são profundas e longas e as glândulas são curtas. É nessa região que se produz o polipeptídeo gastrina que estimula as secreções das células parietais (JUNQUEIRA, 1995).

A mucosa gástrica se diferencia basicamente em três: cárdica, fúndica e pilórica ou antral. Seus componentes glandulares são o foveolar que fica na cripta, e a porção secretória que fica na base. A porção foveolar por sua vez representa a mais importante área na gênese do carcinoma gástrico e, em particular, a camada regenerativa localizada na sua base. Praticamente, todos os carcinomas gástricos crescem dessas células regenerativas ou basais, da camada foveolar da glândula mucosa (ROSAI, 1996).

As glândulas pilóricas e cárdicas, por sua vez, contêm células secretoras de mucina, que são células indiferenciadas da base das criptas. No topo as células principais, as parietais e as endócrinas (sistema APUD) completam o quadro. Na mucosa normal de um adulto todas as células que secretam mucina são do tipo neutro e uma proliferação de mucina normal pode produzir mudanças em diferentes doenças que afetam o estômago incluindo lesões pré-cancerosas e o próprio carcinoma. Essas mudanças na secreção de mucina pela mucosa gástrica doente são particularmente relacionadas com **MI** e pólipos adenomatosos, mas também em diferentes tipos de **CG** (GEBOES et al., 1989).

A grande variedade de classificações histológicas, como proposta por diferentes investigadores e usando diferentes métodos, é devida principalmente às estruturas histológicas da mucosa gástrica normal. O epitélio gástrico normal que cobre as diferentes partes do estômago é histologicamente composto por uma grande gama de diferentes componentes glandulares, visto que a estrutura básica da mucosa é uniforme. Além do que, o disparato biológico dos potenciais de diferenciação das células-tronco é uma importante fonte de transformação maligna do epitélio mucoso, não só em relação à idade do paciente como também pelas condições gerais da doença ou por uma outra razão, como a natureza e manifestações histológicas de tais cânceres (NAGAYO, 1993).



**FIGURA-1.** Desenho ilustrando as estruturas do estômago. (JUNQUEIRA & CARNEIRO, HISTOLOGIA BÁSICA, 8<sup>a</sup> EDIÇÃO, p. 248)

#### **1.4.2. Biologia da célula neoplásica**

O núcleo da célula do **CG**, assim como do câncer colorretal, mostra uma marcante heterogeneidade no seu conteúdo de DNA, com aproximadamente 30% dos tumores gástricos contendo tanto áreas diplóides como aneuplóides (COTRAN et al., 1989).

Essas anomalias estruturais do DNA podem ser de cinco tipos: 1) deleção; 2) rearranjo (geralmente parte de uma translocação); 3) inserção ativa (típica da ocorrida por vírus); 4) amplificação e 5) bases simples de mutação. Nos **CG** os achados preponderantes são de amplificação, apesar de ocorrerem também as mutações, encontradas nos ras-oncogenes, principal envolvido no processo de transdução, proliferação e diferenciação celular (CARNEIRO et al., 1994).

Muitas divergências existem até hoje sobre a correlação entre ploidia do DNA e o que isso poderia representar na caracterização histológica do tumor gástrico. No início, pesquisadores ocidentais viam pouca correlação ou quase nenhuma. Porém, recentes artigos japoneses sugerem uma estreita correlação entre ploidia, invasão de vasos e metástases para linfonodos. Tais divergências podem refletir muito bem as diferenças no **CG** entre as séries ocidentais e japonesas no que diz respeito ao estadiamento dos pacientes no momento de sua apresentação (WRIGTH et al., 1992; ARETXBALA et al., 1989).

*Discussão:* Os vários estudos sobre a análise do DNA são, porém, conflitantes em suas conclusões. CANDEL et al., 1994, reviram 133 casos de **CG** e concluíram que o padrão de DNA é um indicador prognóstico útil. Contudo, suas análises estatísticas mostraram que o estadio é mais importante para a sobrevida que o conteúdo de DNA. De fato, a sobrevida diminui significativamente nos pacientes com linfonodos positivos em relação àqueles com os linfonodos negativos.

Outra teoria têm avançado no sentido de que o **CG** do tipo intestinal venha a dividir a mesma etiologia e patogenia com carcinomas colônicos. Evidências moleculares em favor dessas hipóteses incluem a perda de alelos nos cromossomos 5q e 17p, e a mutação no p53 em ambos os cânceres. Embora mutações no p53 sejam encontradas em quase todos os tipos de

cânceres humanos, raramente ocorrem no carcinoma folicular e papilífero da tireóide (CARNEIRO et al., 1994).

Um outro estudo, publicado sobre anomalias cromossômicas do CG usando análise citogenética, aponta, quase que exclusivamente, como sendo o cromossomo 13 um dos mais comumente imputado na carcinogênese desse tipo de tumor (CONSTANCIA et al., 1994).

A ocorrência dessas alterações cromossômicas em tumores gástricos de estudo humano tem sido reportada pela maioria dos geneticistas. Contudo, patologistas não têm aplicado tais conhecimentos a uma análise sistemática das características das mitoses na mucosa adjacente das lesões pré-cancerosas ou na neoplasia invasiva (RUBIO et al., 1994).

Por outro lado, a função de oncogenes e genes tumor-supressores na histopatogênese tumoral tem recentemente ganho considerável atenção. Assim como no câncer colorretal, a presença da deleção de alelos de MCC (*mutated in colon cancer*), APC (*adenomatus polyposis coli*) e p53 gen-supressor tem sido reportada em 33, 34 e 64% respectivamente. Diferentes do câncer do cólon e pâncreas, o CG freqüentemente envolve mutação no oncogene do tipo ras (SCHULLER et al., 1992).

Anormalidades em vários fatores de crescimento e sistema de receptores têm também sido identificadas em pacientes com câncer do tipo intestinal, bem como o aumento da freqüência de receptores de fatores de crescimento epidérmicos amplificados (EGF), C-erb B-2 e C-erb B-3. Em contraste, o tipo difuso tem sido associado a alterações nos sistemas de fatores de crescimento de fibroblastos, incluindo o oncogen K-ras. Essas disparidades entre mutações associadas com o tipo intestinal e difuso do CG podem salientar ainda mais uma patogênese única de cada um. (FUCHS et al., 1995).

Sem dúvida, entre os oncogenes, o K-ras é o que está mais superexpressado na displasia, na metaplasia e no adenocarcinoma gástrico. Entretanto alguns poucos tumores têm em sua membrana imunocoloração para a proteína C-erb B-2, sendo este último um importante indicador de mau prognóstico. Já a acumulação de oncogenes supressores p53 e outros substâncias, que são detectáveis em 50% dos casos de CG, é muito mais comum no tipo intestinal do que no difuso (TAKEMURA et al., 1994; TITTA et al., 1994; ROSAI, 1996).

Nos estágios avançados, a expressão aumentada desses receptores estaria ligada a uma possível função na progressão e metastatização da célula cancerosa. Este fato pode explicar a possível secreção autócrina pela célula cancerosa de EFG, a qual pode determinar sua grande expressão com a evolução da doença (ARETXBALA et al., 1989).

Portanto, a clínica, a epidemiologia e as evidências morfológicas sugerem que devem existir vias moleculares alternativas partindo do padrão gástrico normal até os vários tipos de carcinoma, nem todos envolvendo estágios precursores reconhecidos (WRIGTH et al., 1992).

### **1.4.3. Patologia**

O carcinoma do estômago é uma das mais agressivas neoplasias malignas que acometem o trato gastrointestinal, tendo prognóstico sombrio independente do tratamento instituído. Histologicamente, todos são compostos basicamente por dois tipos celulares, células intestinais metaplásicas e células gástricas mucosas, podendo haver mistura dessas duas células (COLTRAN et al., 1989).

Segundo CORREA et al., 1991, os dois primeiros passos para o aparecimento tumoral podem ser causados por uma ativa inflamação devida a dois fatores: excesso de alimentos salgados e infecção por *H. pylori*. Numa fase posterior aparece a atrofia glandular parcial, ou total, sendo essa ainda uma fase obscura, associada a fatores nutricionais. Uma vez estabelecida a atrofia, a secreção de ácido clorídrico é reduzida, o pH é elevado e as bactérias anaeróbicas proliferariam no ambiente gástrico. Muitas dessas bactérias contêm redutazes que agiriam nas moléculas dos nitritos, fazendo a nitrização do nitrogênio contido nos alimentos, medicação e sais biliares, sendo esses compostos N-nitroso freqüentemente associados aos processos mutagênicos e carcinogênicos.

Na sua fase precoce, o tumor pode manter-se estável durante muito tempo, com seu tempo de duplicação excedendo mais de seis anos nas formas polipóides e mais de um ano nas formas superficiais. Tem sido comparado, por autores japoneses, pela forma de comportamento biológico muito semelhante a disseminação do melanoma superficial ou do melanoma nodular maligno, que tem sua disseminação vertical (BORCHARD, 1990).

Nas fases avançadas, as características histológicas originais são freqüentemente modificadas por alterações secundárias de envolvimento tecidual intramural, tais como distúrbios circulatórios locais, fibrose, ulceração e formação cicatricial, que algumas vezes podem ser aceleradas por uma heterogeneidade tumoral intrínseca da formação de células tumorais (NAGAYO, 1993, KOLODIEJCZYK et al., 1994).

Com o tempo, o carcinoma pode invadir profunda e lateralmente a parede do estômago com nódulos subserosos. Ocasionalmente, invade o

duodeno, só que curiosamente pela subserosa, sem comprometer a mucosa. As metástases para linfonodos ocorrem em 80 a 90% dos tumores avançados, e em 10% dos casos fatais aparecem metástases para os ovários, sendo então chamados de tumores de Krukenberg, onde a fibrose (reação desmoplástica) é uma das características principais (KAWASIMI et al., 1987).

A metaplasia intestinal (**MI**) tem sido de longe, intensa e extensivamente, estudada por muitos autores e é geralmente creditada por ter uma função na histogênese do **CG**. Contudo, a evolução da **MI** é também aparentemente relatada com o aumento da idade, regeneração e diminuição da secreção ácida e, portanto, sua significância na carcinogênese não deve ser tão superestimada (DAVID et al., 1994; RUBIO et al., 1994; SHENNIB, et al., 1986).

Recentemente, um interesse histogenético foi documentado sobre as displasias gástricas, particularmente, nos países ocidentais. A displasia é conhecida como sendo uma lesão precursora dessa malignidade. Contudo, patologistas orientais, estudando carcinomas mínimos menores que 5 mm de diâmetro, não observaram nenhuma evidência de que a displasia é uma precursora de carcinoma. Consequentemente, é ainda muito prematuro dizer que um consenso internacional tenha sido alcançado sobre o significado da **MI** e displasia gástrica (MURAYAMA et al., 1990; NAGAYO, 1975; HIROTA et al., 1980, HATTORI, 1986).

KORENAGA et al., 1989, em uma análise multivariada estabeleceram alguns fatores prognósticos importantes como: idade, sexo, tamanho, tipo macroscópico, tipo histológico, profundidade de invasão, padrão de crescimento, invasão vascular, invasão de vasos linfáticos, metástases para linfonodos, extensão da dissecação linfática, estadiamento da doença e DNA ploidia. Outros autores, no entanto, acrescentam novos aspectos como: localização tumoral (80% dos que tiveram melhor sobrevida para 5 anos eram localizados na metade distal), margens tumorais (infiltração difusa das margens configura um pior prognóstico), grau de diferenciação histológica, reação inflamatória (geralmente os achados de infiltrados celulares entre o tumor e o tecido normal são associados com mudanças degenerativas, sendo um sinal de bom prognóstico), tipo de cirurgia realizada, proliferação celular, presença da proteína C-erb B-2 como indicadora de péssimo prognóstico e a presença da

proteína p53 com sua expressão amplificada dando menor sobrevida (ROSAI et al., 1996; NOGOCHI, 1990, OKAJIMA et al., 1993; ROHDE et al., 1993).

Nos anos mais recentes, no entanto, evidências mostraram que a mortalidade pós-operatória e uma sobrevida maior foram alcançadas devido a três fatores: 1) detecção precoce; 2) avanços na técnica cirúrgica e 3) maior acurácia no estadiamento. Ressalte-se que dez por cento (10%) das peças ressecadas por carcinoma precoce podem apresentar lesões multifocais. Essa característica de multi-focalidade aparece mais nos EUA do que no Japão e, talvez por isso, tenha um prognóstico menos favorável no Ocidente (RESTREPO, 1994).

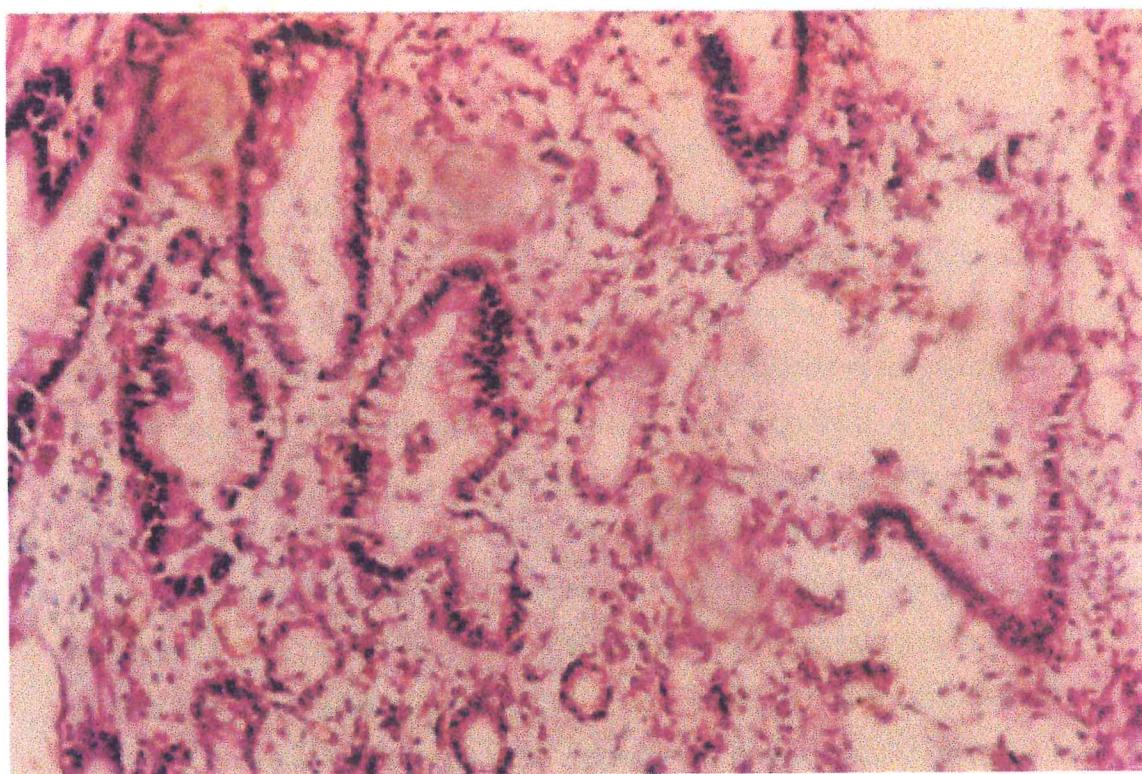
Tem sido também sugerida a função oncogênica do vírus Epstein-Barr na tumorigênese do linfoma gástrico de células-B e no carcinoma nasofaringeano. Apesar de os linfomas serem raros, eles representam aproximadamente 4% de todos os carcinomas gástricos existentes. Existem aqui duas teorias para justificar esse fato: 1) a função do *EBV* resultando no linfo-epitelioma, e 2) a reação do hospedeiro ao crescimento tumoral (HORIUCHI et al., 1994). Esse vírus é um tipo de DNA e foi originalmente descoberto nos linfomas de Burkitt. Não se sabe até hoje, porém, se ele exerce uma função na gênese tumoral ou se é apenas um passageiro temporário nesses tumores (TAKANO et al., 1994; AOKINS et al., 1987).

O tipo expansivo ou intestinal, da classificação de Lauren, mostra borda bem definida composta de estruturas glandulares que são usualmente bem diferenciadas e formam papilas ou túbulos. As células do lúmen glandular são colunares. A produção de muco intra e extra-cellular não é a característica. Ocasionalmente, o grau de diferenciação glandular pode ser pobre ou indiferenciado. A mucosa gástrica adjacente geralmente apresenta gastrite crônica atrófica associado com intensa MI (GEBOES et al., 1989)(Figura-2, p.23).

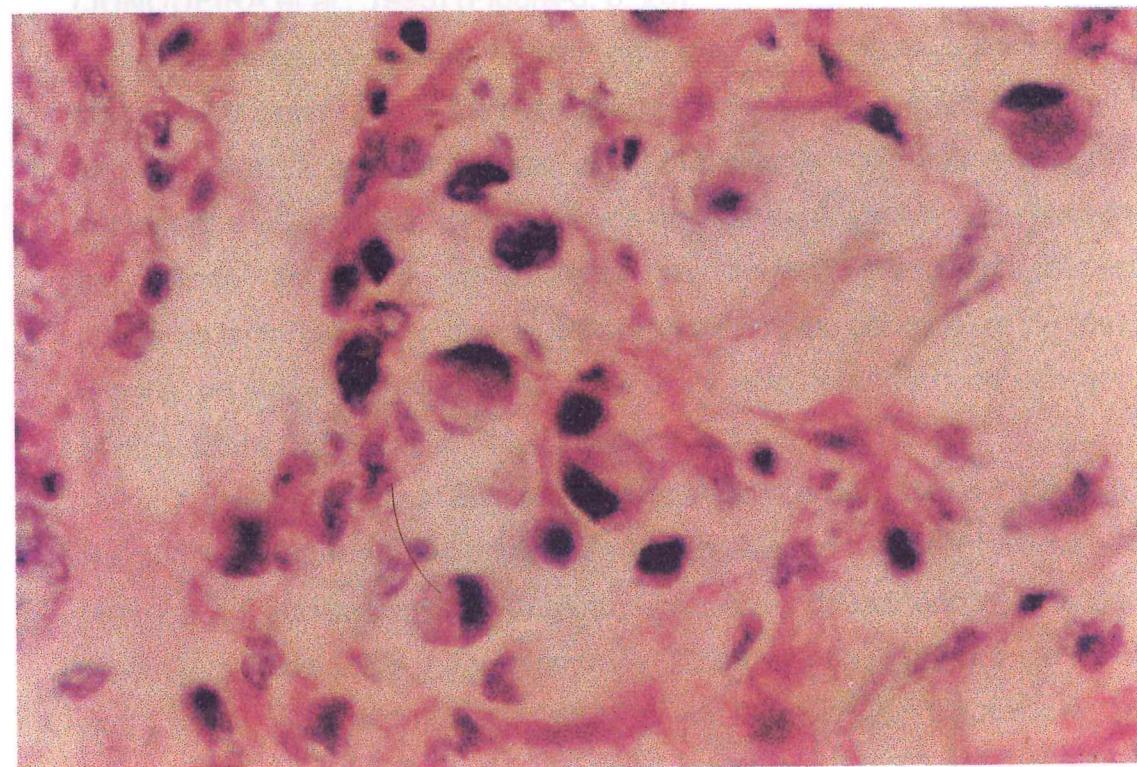
A predominância de epitélio glandular semelhante ao epitélio colunar do intestino grosso é característica principal do tipo intestinal. Localmente, podem existir células com bordas celulares em escova, chamadas de *goblet cell*, secretando mucina e com uma clara diferenciação celular. A coesão celular é um marco importante e o tumor é normalmente demarcado por margens bem definidas (NAGAYO, 1993; HERMANEK, 1993).

Já o infiltrativo ou difuso é caracterizado por células isoladas e pouco uniformes, as quais infiltram livremente os tecidos circunvizinhos. A diferenciação glandular é incomum, portanto é usual a ausência de papilas e túbulos. A maioria das células tumorais apresenta secreção intracelular produzindo a classificação de células em anel de sinete. A fibrose do estroma tende a ser proeminente. A mucosa gástrica adjacente raramente apresenta **MI** (GEBOES et al., 1989) (Figura-3, p. 23).

Por outro lado, o intestinal parece ser idade-dependente, enquanto o difuso ataca todas as idades uniformemente. Ele é prevalente em pessoas idosas, principalmente nos homens, enquanto o difuso tende a ocorrer nos jovens e mulheres, representando, freqüentemente, uma condição hereditária. Tem sido sugerido um marcado declínio no **CG**, observado nas últimas décadas, e que se deve principalmente a uma diminuição do tipo intestinal (LUNDEGARDH et al., 1991; CARNEIRO et al., 1995).).



**FIGURA-2.** Área de metaplasia intestinal em um caso de adenocarcinoma do tipo intestinal. Colocação em HE. (160x)



**FIGURA-3.** Adenocarcinoma gástrico do tipo difuso. Detalhe da célula em anel de sinete. Coloração em HE. (320x)

## **2.5. Interações do colágeno com o tecido neoplásico**

A maioria dos tumores malignos ou benignos possuem dois componentes básicos, as células proliferativas neoplásicas que constituem o seu parênquima e o estroma formado por tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. No tecido conjuntivo o colágeno é a mais importante proteína e representa aproximadamente 1/3 das proteínas totais do organismo. Mesmo que as células do parênquima determinem a natureza da neoplasia e a sua evolução, o crescimento das mesmas é criticamente dependente de seu estroma (OGAWA et al., 1994; COTRAN et al., 1989; ROSAI, 1996) (Figura-4 e 5, p. 25).

As fibras do tecido conjuntivo são de três tipos: colágenos, elásticas e reticulares. O conjuntivo, além da função de sustentação e preenchimento, desempenha também a função de defesa, tão importante para o desenvolvimento ou inibição da neoplasia. No desenvolvimento está a sua íntima relação com os vasos sanguíneos, necessário para o aporte de nutrientes, para o crescimento do tumoral. Na inibição, dentro do tecido conjuntivo, estão as células fagocitárias e as células produtoras de anticorpos (JUNQUEIRA et al., 1995) (Figura-6, p. 26).

As fibras colágenas, objeto principal da formação desmoplástica ou fibrose, são assim chamadas porque quando fervidas em água por longo tempo formam gelatina, que serve como uma cola. São as mais numerosas do tecido conjuntivo e são constituídas por feixes de fibras colágenas, cada fibra formada por várias fibrilas e cada fibrila por microfibrilas com diâmetro de aproximadamente 640 angstrom. Elas são acidófilas, corando-se de róseo pela técnica de hematoxilina-eosina, e de azul pelo tricrômico de Masson e de Mallory (JUNQUEIRA et al., 1995) (Figura-7, 8 e 9, p. 26 e 27).

A membrana basal com suas enzimas favorece ou não a invasão tumoral. No tipo Intestinal que se origina de metaplasia da mucosa gástrica, tende a penetrar e metastatizar para o fígado, enquanto o difuso tende a avançar sobre a serosa com disseminação peritoneal (GRIGIONI et al., 1994). Este fato sugere que a muscularis mucosa seja uma barreira em potencial para o desenvolvimento dos tumores gástricos precoces (TIESO HERREROS et al., 1994).

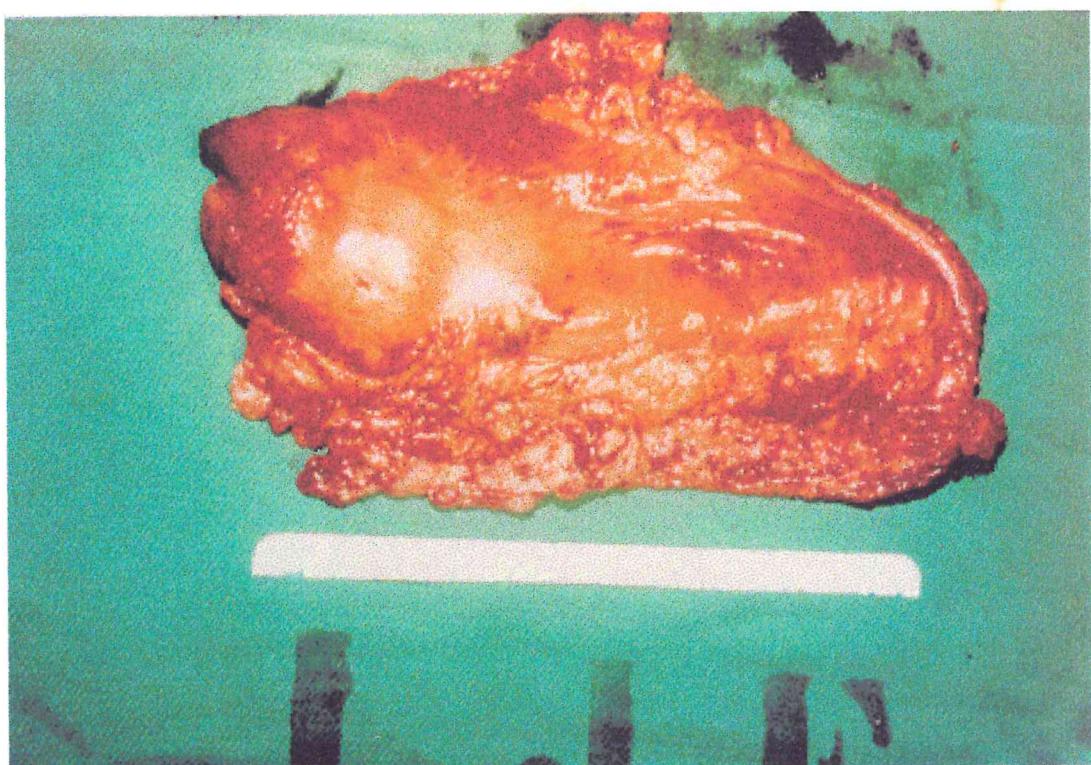


FIGURA-4. Adenocarcinoma do estômago com limite plástica.

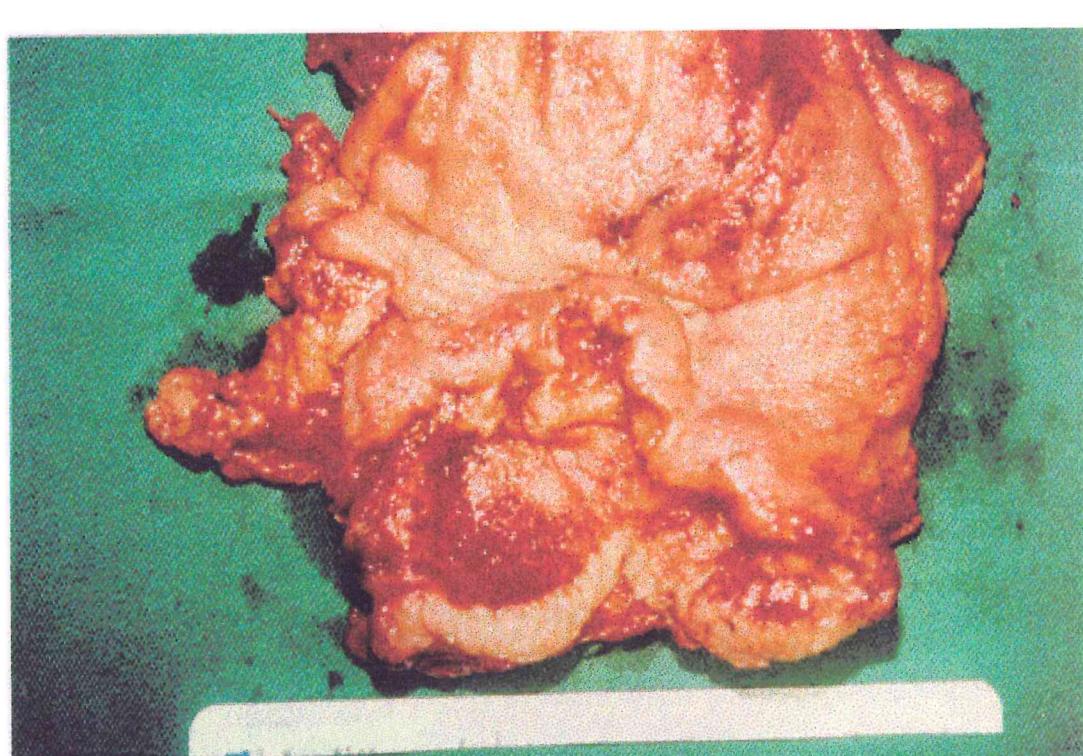
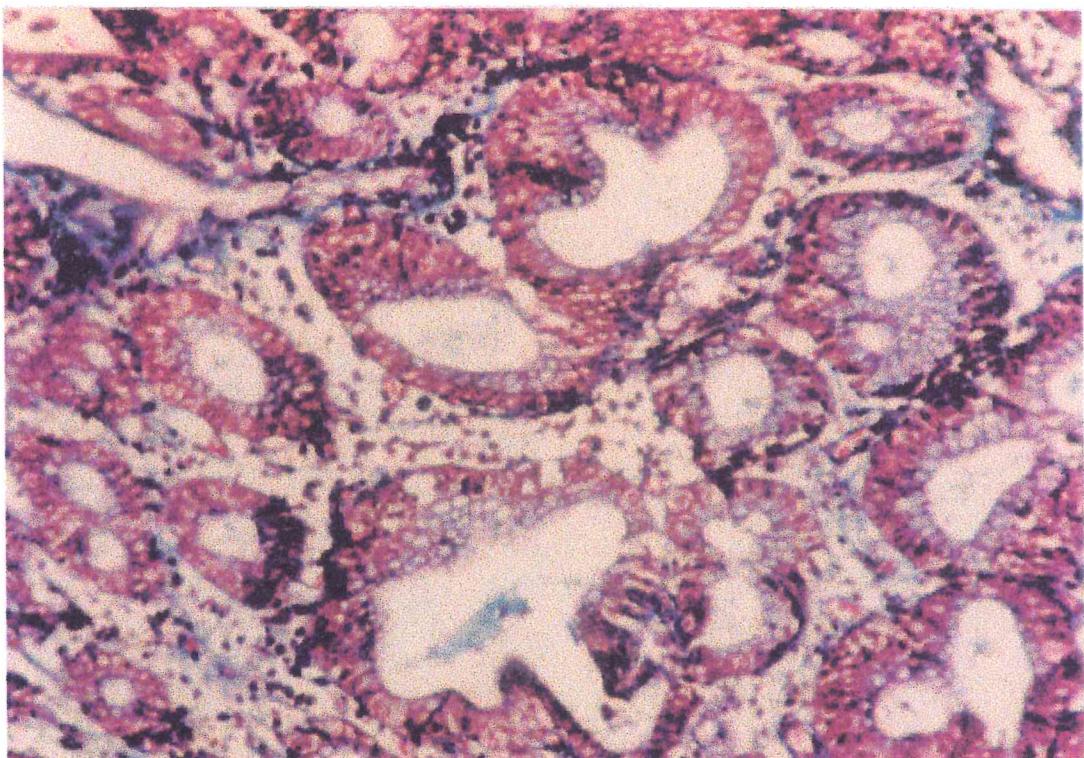
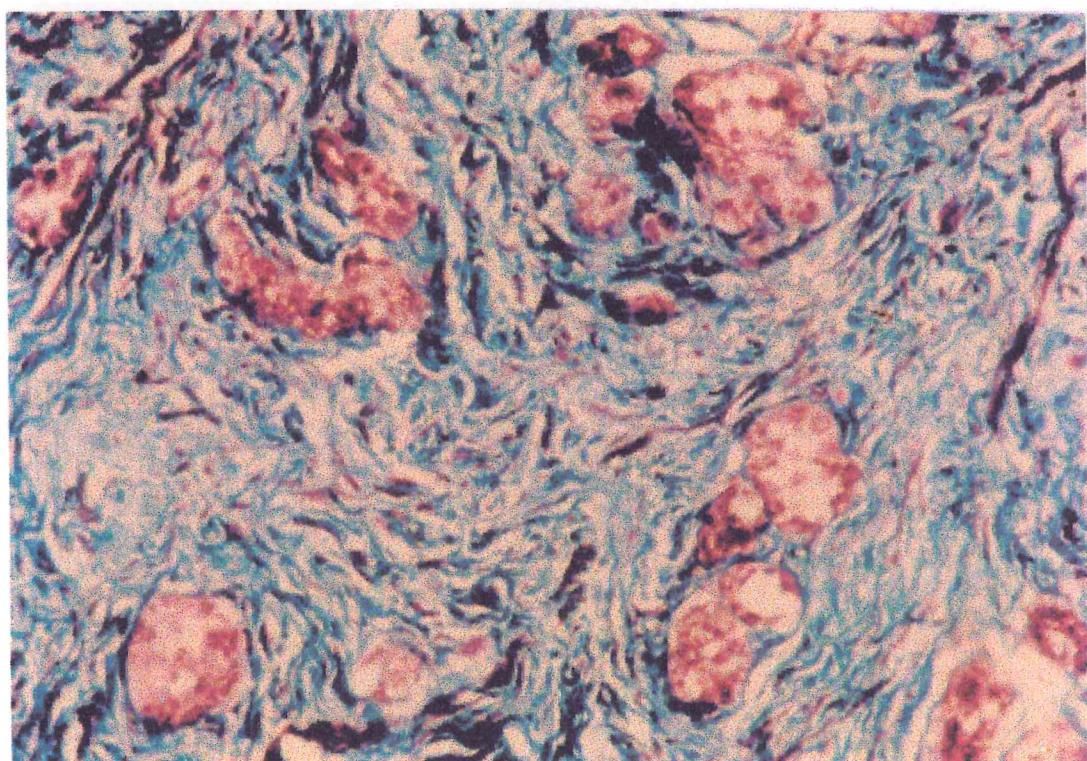


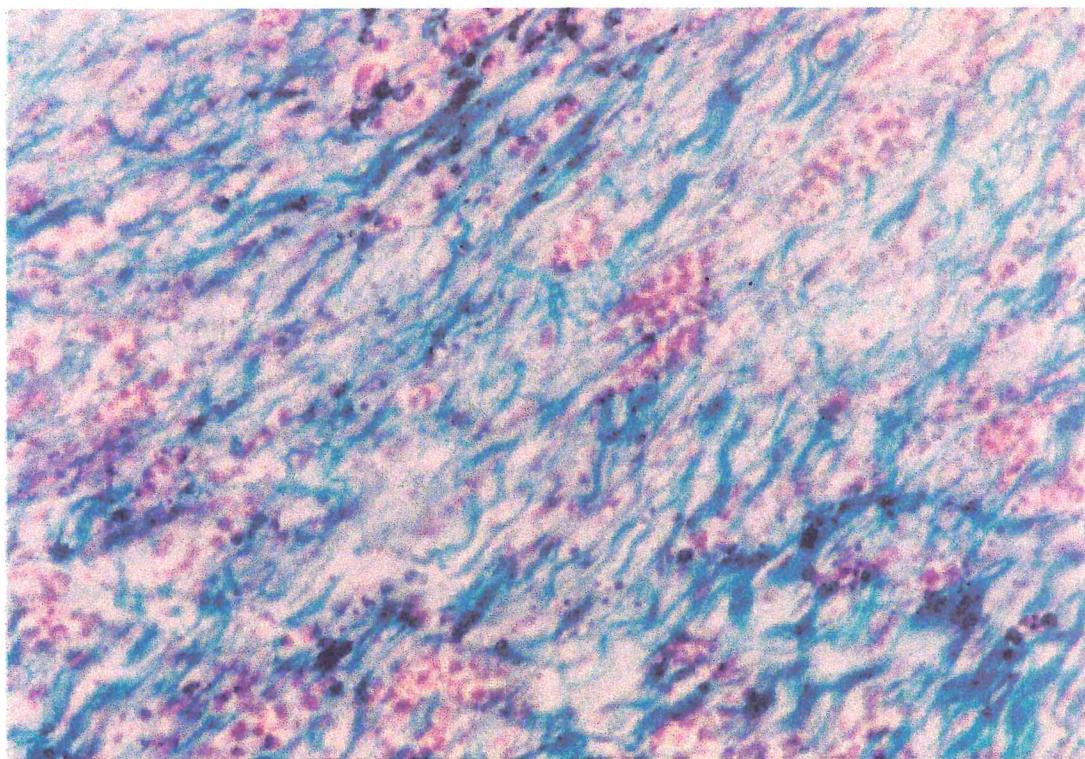
FIGURA-5. Adenocarcinoma gástrico do tipo difuso. Notar a espessura da parede gástrica por intensa reação fibrótico-desmoplástica.



**FIGURA-6.** Adenocarcinoma do tipo intestinal com células inflamatórias entre as glândulas. Coloração pelo tricrômico de Masson. (160x)

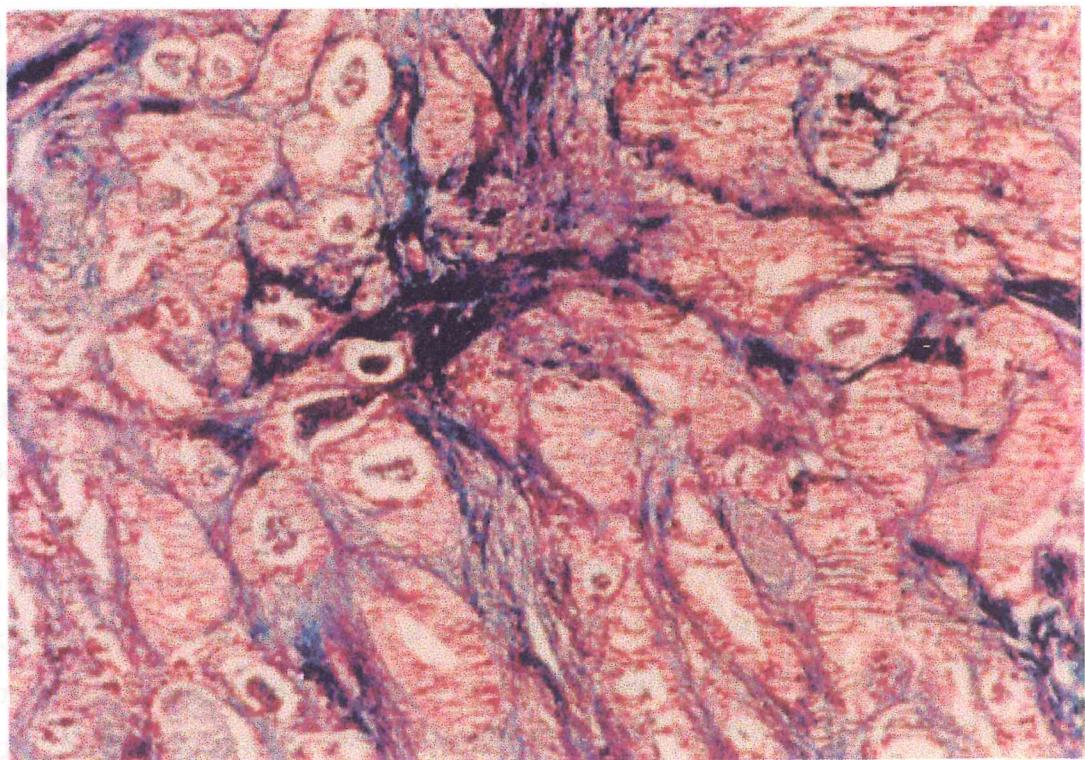


**FIGURA-7.** Adenocarcinoma do tipo intestinal com intensa fibrose periglandular. Coloração pelo tricrômico de Masson. (160x)



**FIGURA-8.** Adenocarcinoma gástrico do tipo difuso com reação fibrótica ao redor de células tumorais. Coloração pelo tricrômico de Masson. (160x)

epidérmico. Esses fatores direta ou indiretamente



**FIGURA-9.** Adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal com toda a estrutura glandular preservada. Notar a fibrose periglandular. Coração pelo tricrômico de Masson. (160x)

Vários fatores podem ser evocados pela sua vulnerabilidade de invasão do câncer no tecido conjuntivo: 1) as características físico-químicas da matriz; 2) a estabilidade biológica e alto *turn over* e 3) a formação de inibidores de enzimas envolvidas no crescimento e invasibilidade de células cancerosas (COLTRAN et al., 1989).

Mesmo o carcinoma gástrico originando-se de seu epitélio e sendo esse epitélio o formador de sua nomenclatura, só agora mais recentemente vêm adquirindo especial atenção as interações entre a célula cancerosa e seu conjuntivo, na esperança de responder aos processos de metastatização. No conjuntivo, a substância fundamental amorfa, produzida pelos diversos tipos de células mezenquimais, tem nela a sua característica fisiológica mais peculiar (JUNQUEIRA et al., 1995).

À semelhança do que ocorre na resposta à cicatrização, observa-se também a possibilidade de as células tumorais poderem constantemente secretar alguns fatores, como o ativador de plasminogênio e o de crescimento epidérmico. Esses fatores direta ou indiretamente estimulariam a migração, o crescimento e a biossíntese do colágeno pelas células mezenquimais (MINAMOTO et al., 1988; MITSUFUJI et al., 1994).

Apesar de o prognóstico do CG ter melhorado bastante no Japão, a mortalidade por câncer cirroso ou fibrosante do estômago mantém-se ainda inalterada, devido ao seu comportamento biológico agressivo e à sua precária compreensão. Achados histológicos típicos sugerem que o desenvolvimento desse tipo de carcinoma possa ser controlado pelas relações intercelulares das células cancerosas e as de seu estroma (PICARD et al., 1986, NAITO et al., 1984, YAMAMOTO et al., 1990, YASHIRO et al., 1994).

Dentro do tecido conjuntivo as fibras colágenas são muito mais suscetíveis aos efeitos do câncer do que as fibras elásticas. Isto talvez explique a grande diferença na presença de colagenase em relação à elastase nos tumores malignos invasivos. As artérias são exemplos dessa característica, pois possuem maior quantidade de fibras elásticas, sendo muito mais resistentes à invasão tumoral do que as vênulas e os linfáticos. Tal característica se manifesta não pela espessura da sua parede, mas pela quantidade de elastina contida na parede arterial e na elaboração de inibidores das proteases (COLTRAN et al., 1989; NIHEI et al., 1989; OTANI, 1990).

Fatores de crescimento de fibroblastos (*FGF*) são uma família das proteínas ligadas à heparina e possuem duas classes: *FGF*-ácido (*FGF-a*) e *FGF*-básico (*FGF-b*). O *FGF-a* é um fator de crescimento pluripotencial, sendo mitogênico para um grande espectro de células do mesoderma e endoderma. Já o *FGF-b* é um fator angiogênico e neutrofílico, e pode exercer um importante papel no desenvolvimento embrônico e fetal, bem como na tumorigênese.

A distribuição de *FGF-b* no tecido humano ocorre, principalmente, nas células do endotélio e membrana basal da musculatura lisa dos intestinos e do estômago. Tem sido encontrado também em vários tipos de tumores ou em linhagem de células cancerosas, um achado que dá suporte a uma possível função dessa proteína no desenvolvimento dos tumores sólidos. É interessante notar que no estômago a expressão ou imunorreatividade de *FGF-b* é duas vezes mais freqüente na variante cirrótica ou fibrosante do que nos carcinomas bem diferenciados. Daí, ter sido sugerido que a produção tumoral de *FGF-b* desempenhe papel importante nos mecanismos de desmoplasia fibrosa difusa e angiogêneses, características dos cânceres esquirocosos (BORDI et al., 1994).

Durante a disseminação do câncer no organismo, várias interações ocorrem entre as células tumorais e as células mesenquimais, especialmente aquelas de defesa do sistema imunológico (linfócitos, cell natural Killer, e fagócitos mononucleares). Em peças examinadas dentro do estroma tumoral havia reação inflamatória focal e difusa composta por pequenos linfócitos e células "mast" (mastócito) em várias proporções (CARUSO et al., 1994).

Em tumores experimentais de modelos de estudo do CG e xeno-enxertos de vários tipos de outros tumores tem-se demonstrado que o estroma influencia na diferenciação tumoral. Observando-se a morfologia e os fenótipos imunológicos das metástases espontâneas de carcinoma gástrico humano de um mesmo paciente, notou-se que eram alterados por sítios metastáticos diferentes, sugerindo que os tumores mantinham uma dependência mesenquimal nos seus padrões de diferenciação. De forma que as células do tumor gástrico podem ser usadas na elucidação dos mecanismos de interação epitélio/estroma (WRIGHT et al., 1992).

Em outro estudo experimental, HATTORI, 1993, analisou os cânceres microscópicos induzidos em rãtos por carcinógenos químicos, e notou que eles apareciam em torno de 14 dias, tornando-se uma lesão macroscópica de 5 mm

de diâmetro ao redor dos 10 meses. Por outro lado, xeno-enxertos de linhagem celular de CG humano levaram mais tempo, em torno de 3 meses, para chegarem ao estágio de aparecimento.

Tal diferença ocorrida entre a razão de proliferação de tumoral e a sua taxa de crescimento talvez seja devida à insuficiência estromal, daí a importância do papel do estroma no desenvolvimento tumoral. No ser humano, acredita-se que o CG leve de 2 a 5 anos como carcinoma inicial, e de 5 a 10 anos para se tornar avançado. Caso não seja tratado, o tempo de duração dessa doença pode alcançar de 10 a 20 anos na maioria dos casos. Porém, podem existir cânceres altamente infiltrantes, passando, rapidamente, para os estágios finais como no tipo difuso indiferenciado.

Os princípios fundamentais de patologia indicam que os principais responsáveis pelas anormalidades que ocorrem no CG sejam os genes controlando a proliferação, diferenciação, fixação e disseminação celular. Junto com os fatores de crescimento e seus receptores, transdutores de sinais, células de adesão molecular e genes controladores das células formadoras da matriz, do epitélio e do estroma, executam intensa interação do epitélio com o tecido linfóide (WRIGTH et al., 1992).

Segundo NAKAMURA et al., 1994, o carcinoma gástrico com exuberância de tecido estromal linfóide mostra um melhor prognóstico se comparado com o carcinoma comum (5 anos, 83% e 46% respectivamente). Essa reação linfóide pode ser uma resposta direta ao vírus Epstein-Barr ou a抗ígenos expressados, induzidos pelas células neoplásicas.

Geralmente o tipo cirroso, há muito chamado de linte plástica, afeta mulheres jovens com relativa alta incidência, tendo progressão rápida com um prognóstico sombrio. Esse tipo de carcinoma se caracteriza pelo excessivo depósito de colágeno no seu estroma, sendo todas essas células possuidoras de características pouco diferenciadas (MINAMOTO et al., 1988) (Figura-4, p.25).

Nesse tipo, a abundância de fibrose no seu estroma predomina, existindo ainda, porém, muita divergência de opiniões se o mecanismo de aumento de colágeno dentro do tumor é devido a uma produção primária pelas células tumorais ou secundário à produção de fibroblastos tumor-estimulados. Por razões ainda desconhecidas, nesse tipo de tumor, a reação desmoplástica é

acentuada, sendo as células tumorais as maiores produtoras de colágeno, embora os fibroblastos estejam também engajados (NIITSU et al., 1988).

SAKAKIBARA et al., 1982, relataram que a síntese de colágeno seria desenvolvida por quase todos os tipos de células, e tanto as células epiteliais como as não epiteliais podem elaborar diferentes tipos de colágeno. Neste contexto, presumiram a possibilidade de as células carcinomatosas poderem também participar na formação intersticial desses tumores.

Corroborando ainda esse fato, KAMEI et al. preconizam uma hipótese de que produtos da célula cancerosa se infiltram para o interstício induzindo a uma reação estromal do tipo esquiroso, onde esses produtos são específicos e não específicos às células malignas.

Por outro lado, os fibroblastos, as células endoteliais, os macrófagos e os linfócitos, estimulados pelas células tumorais podem causar a secreção de múltiplos fatores de crescimento e citocinas, resultando na proliferação, aumento da motilidade e morte celular ou necrose de células tumorais. Além do mais, a interação entre as moléculas de adesão celulares dentro dos tumores, expressa por oncogenes como c-met e HGF (fator de crescimento hepatocítico) das células estromais, pode estar implicada na morfogênese dos dois tipos de CG, o intestinal e o difuso (TAHARA, 1993).

Não obstante, o vasto elastério da literatura médica sobre a origem da desmoplasia do estroma tumoral, não se conseguiu ainda elucidar se a desmoplasia é produzida pelas células mesenquimais ou pelas próprias células tumorais invasivas, ou ainda, se é produto da interação dessas duas espécies de células. Recentemente, estudos imuno-histoquímicos, usando anticorpos anticolágeno, sugeriram que os componentes desmoplásticos da matriz fossem derivados de uma reação proliferativa do estroma do hospedeiro. Contudo, nesses dados, não existe nenhuma evidência indicando que as células mesenquimais, tais como fibroblásticos, dentro do tecido tumoral, sintetizem excessivamente colágeno ou outra matriz protéica no vivo (MINAMOTO et al., 1988; SUGIMURA, 1993).

Embora tais conceitos tenham o respaldo majoritário da literatura, NAITO et al., 1984, não participam da afirmação de que a célula cancerosa contribuaativamente na formação do colágeno intersticial no tecido tumoral. Desde logo,

requerem que essas contra-razões se baseiem em mecanismos de defesa do hospedeiro no sentido de impedir a implantabilidade e invasibilidade tumoral.

Um marcado aumento no estroma de colágeno no **CG** foi durante muito tempo preconizado como sendo produto de fibroblastos estimulados por células cancerosas. Recentemente, contudo, GRIGIONI et al., 1994, creditaram às células epiteliais, inclusive às células neoplásicas, o fato de poderem também sintetizar colágeno em pequenas quantidades. Em adição, estudos de auto-radiografias com incorporação de H3-proline dentro de estômagos ressecados, sugerem que aquelas fibras de colágenos no câncer esquiroso sejam produzidas pelas próprias células tumorais. Por esse estudo, desde então, acredita-se que a produção de colágeno no câncer esquiroso seja principalmente devida à síntese por células cancerosas.

Outros cotejamentos da literatura favorecem a presunção de que a matriz do colágeno na reação desmoplástica seja principalmente produzida por fibroblastos e miofibroblastos. Fortes sugestões indicam que as células mesenquimais nos tumores desmoplásticos sintetizam colágeno *in vivo*. Essas células, que chamamos de miofibroblastos, são conhecidas por terem características ultra-estruturais combinadas de fibroblastos e células da musculatura lisa, e são freqüentemente encontradas nos tumores desmoplásticos, incluindo o carcinoma esquiroso (NAKAMURA et al., 1994; MINAMOTO et al., 1988).

MINAMOTO et al., 1988, portanto, concluíram que o estroma desmoplástico do carcinoma esquiroso do estômago é formado por uma proliferação estromal reativa, e que a maior parte da matriz de colágeno é excessivamente sintetizada por fibroblastos e miofibroblastos, nas interações com as células carcinomatosas.

A gênese do carcinoma cirroso avançado, na concepção restrita do termo, é ainda muito desconhecida, embora se acredite que este tipo de carcinoma também possa se desenvolver de **CG** precoces, formando úlceras superficiais (KAMEI et al., 1984).

YASHIRO et al., 1994, trabalhando *in vitro*, com inoculação de tecido tumoral em ratos, com e sem fibroblastos, observaram que a característica tumorigênica aumentou marcadamente naqueles com fibroblastos. Esse achado também sugeriu uma estreita relação entre as células cancerosas e os

fibroblastos ortotópicos, no desenvolvimento do **CG** cirroso. Parece que esses fibroblastos gástricos produzem um onco-fator parácrino que pode ter importante função na progressão do câncer cirrótico.

Outros estudos indicam que as linhas de células do **CG** sintetizam e secretam colágeno tipo I, e presumivelmente um pró-colágeno tipo I que está localizado não só no citoplasma das células do carcinoma como também no interstício tumoral (SAKAKIBARA et al., 1982; SOBUE et al., 1986).

Talvez, no sentido de clarear a total função do tecido conjuntivo no metabolismo do tecido canceroso, a caracterização e localização de enzimas proteolíticas, usando anticorpos monoclonais, bem como sondas de DNA-específicas para estas enzimas, devam ser o próximo passo para esta investigação (OTANI et al., 1990).

No câncer pobremente diferenciado, a linha celular de coesão mútua é muito tênue e tende a desgarrar-se em cachos, e esses agrupamentos celulares libertados do nicho primário invadem livre e difusamente os tecidos circunvizinhos, provocando proliferação fibrótica de tecido conectivo, por uma interação específica entre a célula tumoral e seu mesênquima. Essa característica de comportamento resulta em mudanças difusas e desmoplásticas da parede gástrica, sem nenhuma mudança focal, a não ser nos estágios avançados da doença (NAGAYO, 1993).

Nesses cânceres, vários fatores podem estar sobre-expressados, tais como TGF- $\beta$ -I, fator de crescimento derivado das plaquetas (*PDGF*), fator de crescimento insulina-like-II (*IGF-II*) e fatores de crescimento básicos de fibroblastos (*FGF*), todos eles revelando sempre um pior prognóstico. Esse fato tem sido observado no carcinoma esquirroso tipo IV de Borrmann e no tipo difuso de Lauren (TAHARA, 1993; MURAKAMI et al., 1994).

Na verdade, as células tumorais crescem sobre uma camada de fibroblastos. A razão de seu crescimento ao final da densidade celular está muito reduzida em algumas extensões tumorais, e tende a tornar esses tumores mais diferenciados. Por outro lado, a laminina, que também pode ser detectada na interface entre fibroblastos e células de carcinomas bem diferenciados no processo de malignização, acaba perdendo essa conexão com os fibroblastos nos carcinomas pobremente diferenciados do estômago (DAVID et al., 1994; SOBUE et al., 1986).

Receptores de laminina presentes na membrana basal se ligam à célula tumoral, logo após a clivagem do colágeno tipo IV, dando-se aí a invasão da célula tumoral na membrana basal. Portanto, a laminina, bem como a fibronectina, desempenha papel importante na adesão tumoral à matriz extracelular. Tanto isto é verdade, que uma alta concentração de receptores de laminina no câncer da mama está estreitamente relacionada com a invasibilidade e número de linfonodos metastáticos (COLTRAN et al., 1989; TITTA et al., 1994).

Além da laminina e da fibronectina, outras substâncias, como glicosaminoglican e de sulfato de dermatan, podem também estar implicadas na diferenciação desses tumores. O sulfato de dermatan, reconhecido por ser essencial no desenvolvimento da fibrose, está sempre muito aumentado, não só no estroma dos carcinoma gástricos indiferenciados, como no do colorretal invasivo (NAITO et al., 1984). Sob essa mesma rubrica, outras enzimas estariam também implicadas no metabolismo tumoral, como a elastase, catepsina e plasmina, sendo a plasmina importante fator na ativação do colágeno tipo IV (COLTRAN et al., 1989).

Suspeita-se ainda que o TGF- $\alpha$  e o TGF- $\beta$  (*transforming growth factor alfa e beta*) junto com o PDGF e *Insuline-like Growth* se comportem como fatores que provoquem ancoramento e crescimento de fibroblastos nos processos de crescimento tumoral.

Sob essas e outras evidências, acredita-se que os tumores, para sobreviverem, secretam também fatores de angiogênese, pois a célula tumoral só sobrevive no máximo 1 a 2 mm longe de um vaso. Esses fatores estimulariam também o crescimento de fibroblastos, daí serem chamados de fatores de crescimento de fibroblastos (TGF). Atinentes não só ao suprimento sanguíneo, estariam hormônios que também promoveriam o crescimento tumoral. Tanto é isto certo, que células normais assim como as tumorais possuem receptores estrogênicos, e devido a esse fato alguns cânceres da mama, do estômago e também do pâncreas podem apresentar uma evolução explosiva durante uma gravidez (VENEGAS et al., 1992, COLTRAN et al., 1989).

Num estudo retrospectivo, OTANI et al., 1990, mostraram que achados positivos de invasão vascular são um dos mais importantes fatores de risco

para recorrência, mesmo após cirurgias curativas, baseando-se na atividade da colagenase tipo-IV. Esse estudo sugere que a atividade da colagenase tipo-IV, no tecido canceroso, possa ser um marcador biológico útil para indicar o grau de malignidade do câncer do estômago (OTANI et al., 1990).

A distribuição do padrão dos tipos de colágenos indica que o estroma fibroso do CG é composto principalmente pelos tipos-I e III. Porém, nas microscopias óticas, observa-se um aumento exagerado da imuno-reatividade também do colágeno tipo-V, sendo uma das características do carcinoma cirroso. A mesma característica estromal tem sido também demonstrada no câncer de mama e pulmão.

O colágeno tipo-V parece também estar envolvido na formação desmoplástica do estroma. Similarmente, um aumento de conteúdo de colágeno tipo-V tem sido demonstrado por métodos bioquímicos e imuno-histoquímicos nas lesões fibróticas benignas tais como arterioscleroze, fibrose pulmonar, cicatriz hipertrófica, cicatrizes pós-queimaduras. Tudo leva a crer que o colágeno tipo-V aparece aumentado não só na reação desmoplástica no estroma tumoral, mas também no processo de fibrose progressiva (MINAMOTO et al., 1988).

Outra característica estromal do carcinoma cirroso é a localização pouco usual do colágeno tipo-IV, à microscopia óptica, ao nível da membrana basal. A microscopia eletrônica revelou, contudo, que o colágeno tipo-IV delinea não só a lámina basal das células da musculatura lisa, bem como capilares colapsados, que são indetectáveis à microscopia óptica e às miofibrilas presentes no tecido fibroso do estroma do carcinoma cirroso (MINAMOTO et al., 1988).

Geralmente, os tipos elevados de cânceres do estômago e do cólon tendem a provocar metástases sanguíneas para o fígado e medula óssea. Estes resultados sugerem que, em ambos, as colagenases possam ter uma importante função na causa dessas metástases. Alguns agentes circulantes tais como plasmina, calicreína plasmática,  $\alpha$  2 - macroglobulina, TIMP(*tissue inhibitor of metallo-proteinases*) e citocinas são outros candidatos fortíssimos a promotores específicos do aumento da atividade das colagenases e, por conseguinte, das metástases desses tumores (OTANI et al., 1990).

No que diz respeito à reação tecidual do interstício, uma alta freqüência de metástases hepáticas é observada entre os tumores do tipo medular e, especialmente, os adenocarcinomas pouco diferenciados. Entretanto, a disseminação peritoneal sempre foi maior entre os carcinomas cirróticos, o que justifica o péssimo prognóstico desses tumores (NOGUCHI, 1990).

## **2. OBJETIVOS**

O presente estudo visa traçar em nosso meio um perfil do adenocarcinoma gástrico, tomando como base a classificação de Lauren e, em especial, analisar a morfometria da fibrose (reação fibrótico-desmoplástica), e suas correlações histológicas.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

A escolha inicial do material de estudo foi feita de peças histopatológicas retiradas com base no registro de 137 casos consecutivos de CG diagnosticados no Departamento de Patologia e Medicina Legal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará (HUWC). Outros 2 casos foram do Instituto Dr. José Frota (IJF), hospital ligado à Prefeitura Municipal de Fortaleza, totalizando 139 casos pesquisados, no período de 1992 a 1996. (Tabela-1, apêndice, p.100)

Esse material constituiu-se de biópsias e peças ressecadas, as quais tinham evidências de localização gástrica inequívoca, determinadas por raio-X, endoscopia e/ou outras informações cirúrgicas adicionais. A identificação, bem como sinais e sintomas de cada paciente, foi anotada, mas por não se tratar de um estudo clínico-patológico prospectivo, nenhuma tentativa foi realizada no sentido de se determinar a sobrevida após a biópsia ou cirurgia. Ressalva-se que nenhum dos casos se havia submetido à quimioterapia ou à radioterapia prévias.

Dividimos nosso estudo em 3 momentos principais. Primeiro, o levantamento epidemiológico do CG. Segundo, a classificação desses tumores e, por último, o mais importante e instrumento principal do nosso estudo, a morfometria da reação fibrótico/desmoplástica nos tumores gástricos. Apesar de somente 32 casos terem sido objetos de pesquisa da quantificação da fibrose, outros 38 casos, totalizando 70, foram incluídos nos nossos dados para classificação e avaliação epidemiológica. Esses dados foram pesquisados nos prontuários, no intuito de avaliarmos com mais acurácia as características epidemiológicas do CG, aqui em nosso meio (apêndice Tabela 2, p.101 e 102).

Utilizamos para nosso grupo de referência, secções de tecido gástrico obtidas de cadáveres que foram submetidos à necropsia no Instituto Médico-Legal do Estado do Ceará. Apesar de esse grupo de referência não apresentar amostras pareadas, denominamo-lo de “grupo-controle”.

Todos os casos do grupo-controle foram necropsiados pelo autor, obedecendo rigorosamente sempre como único critério, ao tempo do óbito inferior a 6 horas. Esse cuidado foi tomado para evitar que algumas alterações nos nossos resultados ocorressem, devido à necrólise precoce do epitélio por ação do suco gástrico.

Dez (10) cadáveres, selecionados apenas pelo tempo de óbito, fizeram parte desse grupo-controle, sendo que a faixa etária variou de 6 a 70 anos. Oito (8) eram do sexo masculino e 2 do feminino. Dois foram vítimas de morte natural (ruptura de aneurisma cerebral e edema agudo de pulmão) e o restante vítimas da violência urbana (3 atropelamentos, 2 suicídios por enforcamento, 2 acidentes de moto e 1 homicídio por arma branca). (Tabela 3, apêndice, p.103). A seguir, fragmentos de aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> foram retirados da região do cárdia, corpo e antro, e colocados em solução de formalina a 10%, sendo imediatamente transportados para o Departamento de Patologia para preparação das lâminas.

### **3.1 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Dos 139 casos, apenas 32 foram selecionados para fazer parte da pesquisa da reação fibrótica-desmoplástica, sendo os critérios de exclusão os seguintes: 1) material de biópsia endoscópica por ser insuficiente para nosso estudo; 2) prontuários incompletos ou registro não correspondendo à patologia a ser estudada; 3) blocos de parafina não encontrados no Departamento de Patologia; 4) pacientes operados, porém, irressecáveis e 5) pacientes inoperados por alta a pedido ou outros motivos impossíveis de serem identificados.

As biópsias endoscópicas foram alijadas porque não se conseguiria a avaliação da penetração tumoral na parede do órgão. Portanto, o câncer precoce não ficaria assim estabelecido, e a avaliação da diferenciação tumoral ficaria prejudicada, devido à multivariabilidade que pode ocorrer dentro de um mesmo tumor. Algumas vezes, ficaria difícil fazer o diagnóstico diferencial entre carcinomas gástrico primário e metastático, carcinoma anaplásico e linfoma, e

entre o pseudo-linfoma e o linfoma. Além do que as lesões da submucosa ficariam impossibilitadas de serem reconhecidas, e isto pode ser visto nos tecidos pancreáticos ectópicos (tumores neuro-endócrinos) e nos tumores de partes moles (tumores mesenquimais). De forma que, seria virtualmente impossível determinar a evolução e a característica da lesão somente com base nas biópsias endoscópicas (GEBOES et al., 1989).

### **3.2. PREPARAÇÃO DAS LÂMINAS**

Em todos os 42 casos (32 com câncer gástrico e 10 casos-controles), em que foi estudado o grau de desmoplasia associada ao tumor, foram preparadas lâminas tanto na coloração de hematoxilina-eosina como na de tricrômico de Masson.

Depois de removidas, as peças eram fixadas em solução de formaldeído a 10% por 3 dias e cortadas em blocos de parafina de, aproximadamente, 4,5 cm de comprimento.

A técnica consiste em uma primeira fase de desidratação do tecido em séries de álcool anidro, passando por xitol para posterior inclusão em blocos de parafina. Do tecido incluído em parafina foram realizados cortes seriados da espessura que variava entre 3 e 5 micra, e montagem em lâminas de vidro. Depois de desparafinados estes cortes eram corados com hematoxilina-eosina.

### **3.3. COLORAÇÃO DE TRICRÔMICO DE MASSON**

Para o estudo morfométrico da reação fibrótica/desmoplástica ao C.G. empregamos a coloração de tricrômico de Masson de acordo com os seguintes passos:

- 1) Desparafinar, desidratar e lavar.
- 1) Deixar de 1 a 24 horas em álumen de ferro a 6%.
- 3) Lavar em água corrente por 3 min.(água destilada de passagem).

- 4) Deixar na hematoxilina de Heidenhaim - 1 min.
- 5) Lavar em água corrente - 3 min. (água destilada de passagem ).
- 6) Diferenciar pelo álcool pírico - 5 min.
- 7) Lavar em água corrente até azular -10 min. (água destilada de passagem ).
- 8) Colocar em coloração por 5 min. na mistura ponceau-fucsina -7 min. (água destilada de passagem).
- 9) Mergulhar na água acetificada. Passagem.
- 10) Diferenciar no ácido fosfomolibdico a 40-45° (estufa) - 10 min.
- 11) Mergulhar na água acetificada 40-45° (estufa). Passagem água destilada.
- 12) Colocar em coloração pelo azul de anilina 4 -5 min .
- 13) Desidratar, diafanizar, e montar em bálsamo.

### **3.4. PROTOCOLOS EPIDEMIOLÓGICO E MORFOMÉTRICO.**

Desenvolvemos um protocolo, com um questionário simples e informatizado, que preenche perfeitamente, de uma forma clara e rápida, todos os requisitos para uma perfeita classificação anatomo-patológica e tabulação epidemiológica de dados referentes aos tumores gástricos. Tivemos o esmero de abreviar cada item em, no máximo, 8 dígitos, para que todo o sistema fosse rodado em programas de banco de dados (epi-info), para futuras análises. Para cada resposta atribuímos um número relativo a cada item que poderia ir de 1 a 5, e vinculamos o nº 9 para aquelas respostas em que não se poderiam identificar nos prontuários as respostas adequadas ( apêndice, p.109 ).

Tomando como exemplo concreto o item 14 do questionário macro/microscópico do adenocarcinoma gástrico temos: 14 ) GRADUA (que significa graduação tumoral): (1) bem dif. (bem diferenciado); (2) moderad (moderadamente); (3) pouco (pouco diferenciado); (4) anaplásico; (9) ñ. identificado (não identificado). Por sugestão, esses questionários poderiam ser anexados aos prontuários dos pacientes que se internassem futuramente com história de neoplasia gástrica (questionários 1, 2 e 3, apêndice, p.110 e 111).

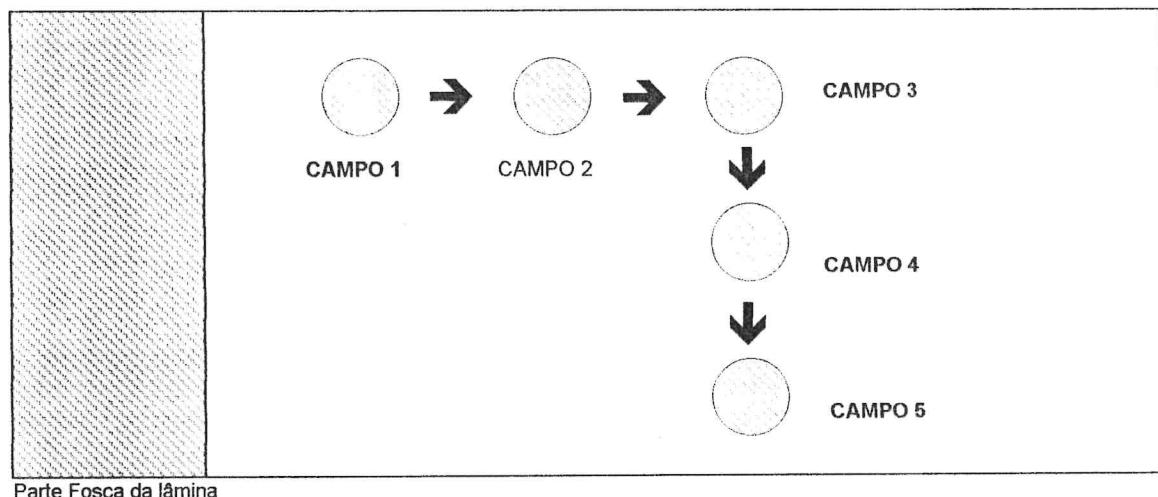
Para a contagem das medidas da fibrose, que se corava em azul pela coloração de Masson, fizemos a leitura por um retículo de pontos, colocado dentro de uma ocular de 16x e visualizada através de uma objetiva de 10x. Em

todo o nosso estudo utilizamos sempre um mesmo microscópico da marca alemã AUSJENA (Made in Germany - DDR).

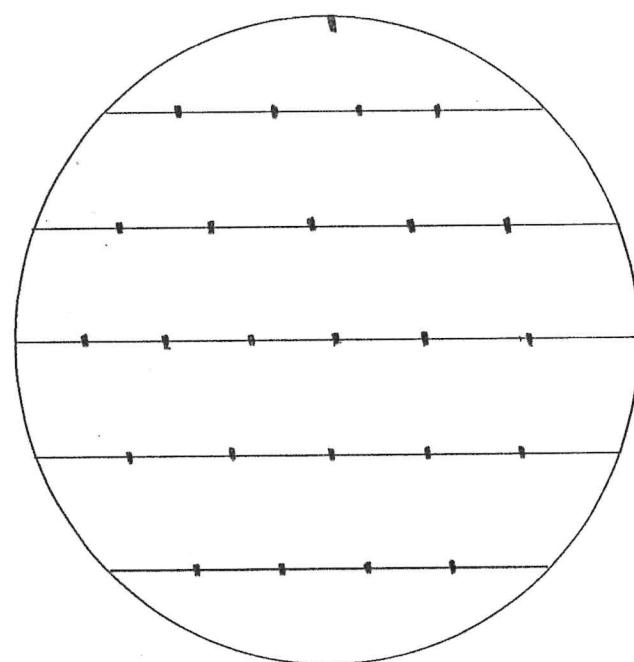
Segundo o método de AHERNE, 1970, atribuímos um valor real, sendo que no final tirávamos as médias de cada uma delas, observando sempre a metodologia de anotarmos 5 campos microscópicos. Destes, 3 eram no sentido horizontal, da esquerda para a direita e dois deles no sentido vertical, de cima para baixo. Todos eles eram intercalados por um campo e iniciávamos sempre com a região fosca da lâmina colocada à esquerda do observador (Figura-10, p.43).

Pela coloração de Masson, a contagem dos pontos pelo retículo de pontos, só era computada quando eles estavam inteiramente em cima da fibrose excluindo-se os limitrofes, para afastar qualquer eventualidade de dúvidas na contagem desses pontos (figura-11, 12 e 13, p.43 e 44).

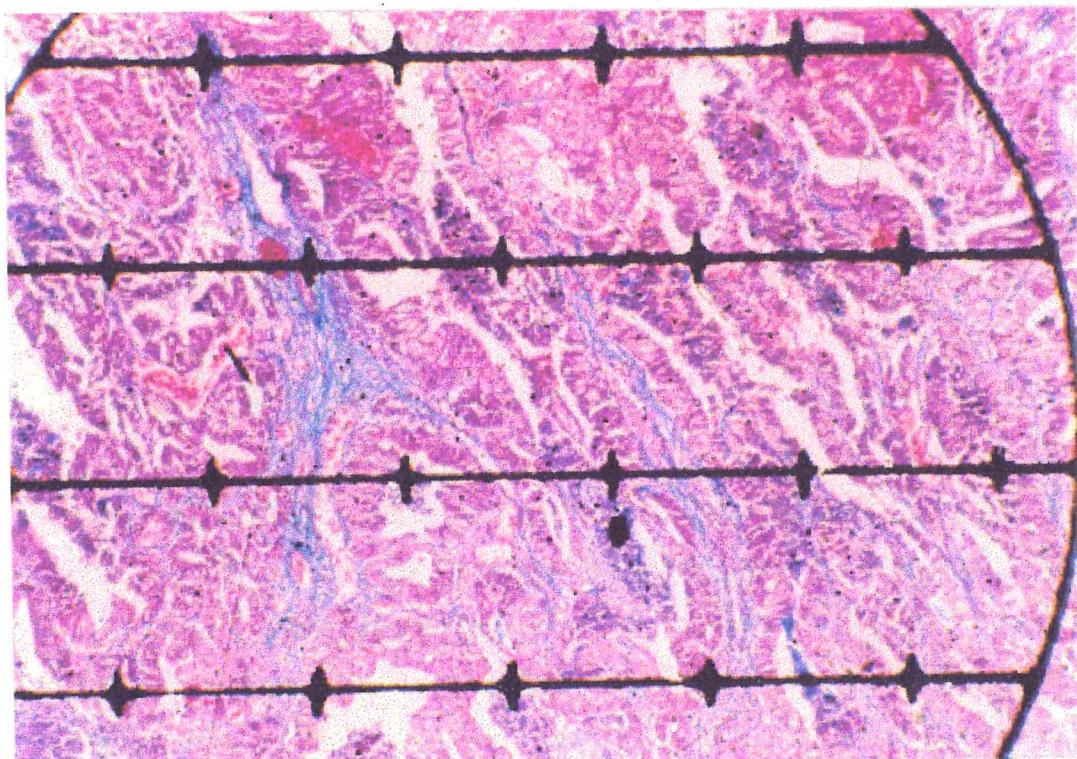
Todos os casos (grupo de casos e controles) foram vistos pelo autor e mais um outro experiente patologista. Na vigência de alguma dúvida, um terceiro patologista era solicitado para dar seu parecer. E ainda, persistindo a discordância, o caso era excluído, pois a nós só interessava a identificação precisa entre os tipos intestinal e difuso, para o estudo de suas correlações com a fibrose. Em 5 casos esse fato ocorreu, não se conseguindo identificar com precisão se eram casos de CG do tipo intestinal, pobemente diferenciados, ou do tipo difuso bem diferenciados.



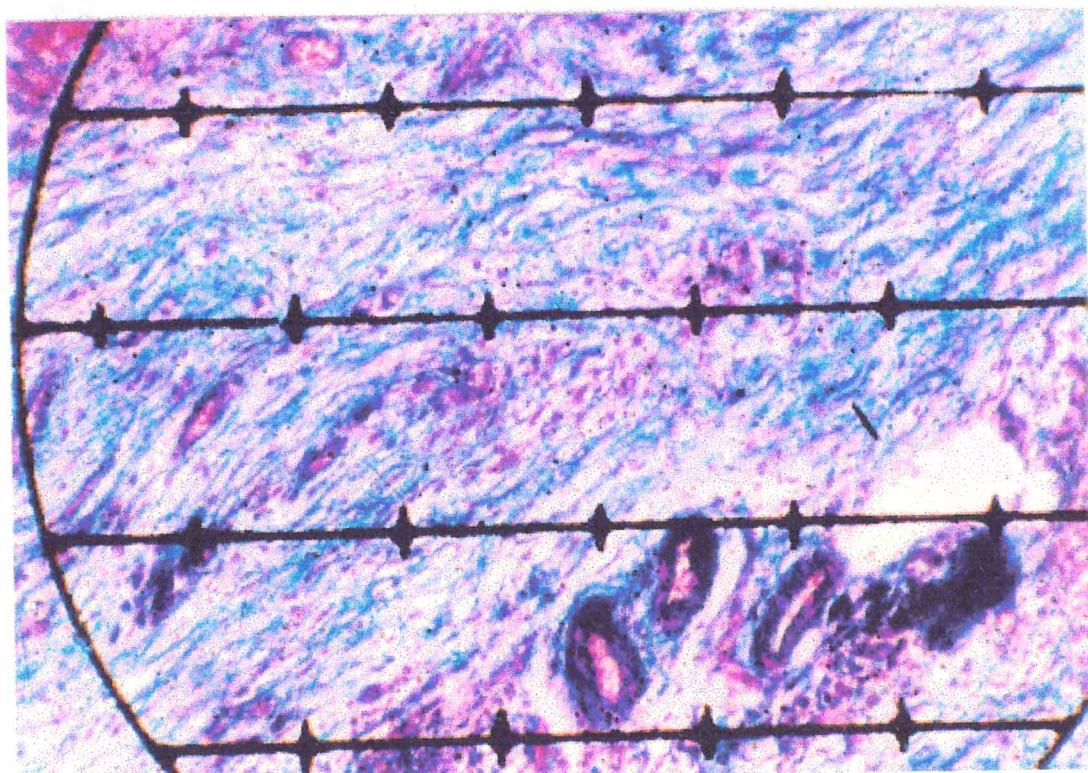
**FIGURA-10.** Esquema da padronização da leitura morfométrica da reação fibrótico-desmoplástica.



**FIGURA 11-** Desenho esquemático mostrando um retículo de pontos. Total 25 pontos.



**FIGURA-12.** Adenocarcinoma do tipo intestinal, visto através de um retículo de pontos. Notar a pouca fibrose periglandular. Coloração de tricrômico de Masson. (160x)



**FIGURA-13.** Adenocarcinoma do tipo difuso visto através de um retículo de pontos. Notar a intensa fibrose, colorada em azul, pelo tricrômico de Masson. (160x)

### **3.5. TESTES UTILIZADOS NA ANÁLISE ESTATÍSTICA**

- 1) Foi utilizada uma análise descritiva dos dados epidemiológicos.
- 2) Teste de F-Snedecor para a comparação de variâncias de duas populações.
- 3) Teste de T-Student para a comparação de médias de duas populações.
- 4) Análise da qualidade de testes clínicos ( Sensibilidade, Especificidade, Valor de Predição, Valor de Predição Positiva, Valor de Predição Negativa, Falso Positivo e Falso Negativo), onde se observou o CUT-OFF ( Ponto de CORTE) em função da fibrose média para as regiões do antro, corpo, e cárdia, e cujo Teste Padrão (Teste Ouro) utilizado em cada caso foi a classificação de Lauren e grupo-controle.
- 5) Para os testes estatísticos o nível de significância adotado foi de 5%.

#### **4. RESULTADOS**

#### **4.1. Avaliação epidemiológica: 70 casos**

Segundo os dados observados, a maior incidência de adenocarcinoma gástrico (**CG**) ocorre para indivíduos do sexo masculino, com 75,7% dos pacientes. Tanto para o sexo masculino quanto para o feminino o **CG** aumenta com a idade, sendo os pacientes com mais de 60 anos (52,9%) o grupo predominante (tabela-I e gráfico-1, p.47 e 48).

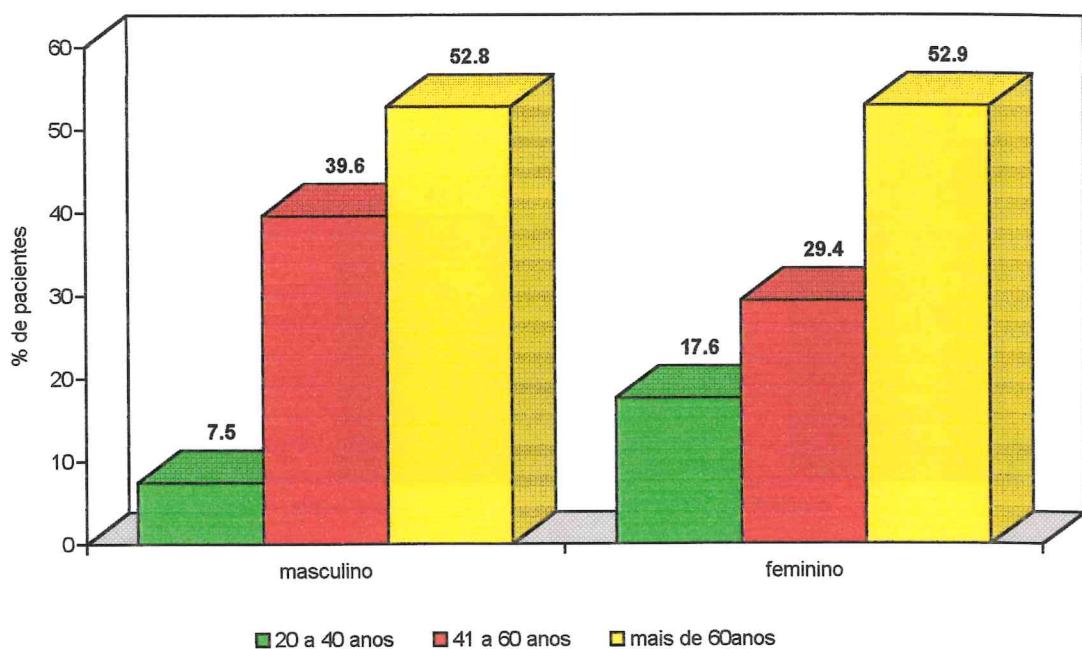
Por se tratar de duas instituições filantrópicas, Hospital das Clínicas e Instituto Dr. José Frota, um contingente significativo de pacientes, 39 (55,7%) casos, era do interior e 31 (44,3%) deles da capital. Nota-se que, para um nível de significância maior que 1,1%, a evidência daqueles com **CG** em função do sexo depende de sua procedência sendo que, dos pacientes do sexo feminino, observa-se uma maior incidência (82,4%) de oriundos do interior, enquanto entre os do sexo masculino temos o maior percentual (52,4%) naqueles cuja procedência é da capital (tabela-II e gráfico-2, p. 47 e 49).

Com relação a outros casos de câncer na família, 27,1% (19) dos prontuários consultados não informavam a respeito da existência de outros casos de câncer gástrico entre os mesmos. Dos pacientes em cujo prontuário existia alguma informação (72,9%) temos que 15,7% (8) deles responderam que sim, enquanto que 47,1% (24) responderam que não e os demais não souberam informar.

**Tabela-I - Distribuição dos pacientes com adenocarcinoma gástrico classificados segundo faixas etárias e sexo - Ceará - 1992/96.**

<b>Faixas Etárias</b>	<b>Sexo</b>				<b>Total</b>	
	<b>Masculino</b>		<b>Feminino</b>		<b>nº de pacientes</b>	<b>%</b>
	<b>nº de pacientes</b>	<b>%</b>	<b>nº de pacientes</b>	<b>%</b>		
20 a 40 anos	4	7,5	3	17,6	7	10,0
41 a 60 anos	21	39,6	5	29,4	26	37,1
mais de 60 anos	28	52,8	9	52,9	37	52,9
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>100,0</b>	<b>17</b>	<b>100,0</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>

Fonte: HC e IJF

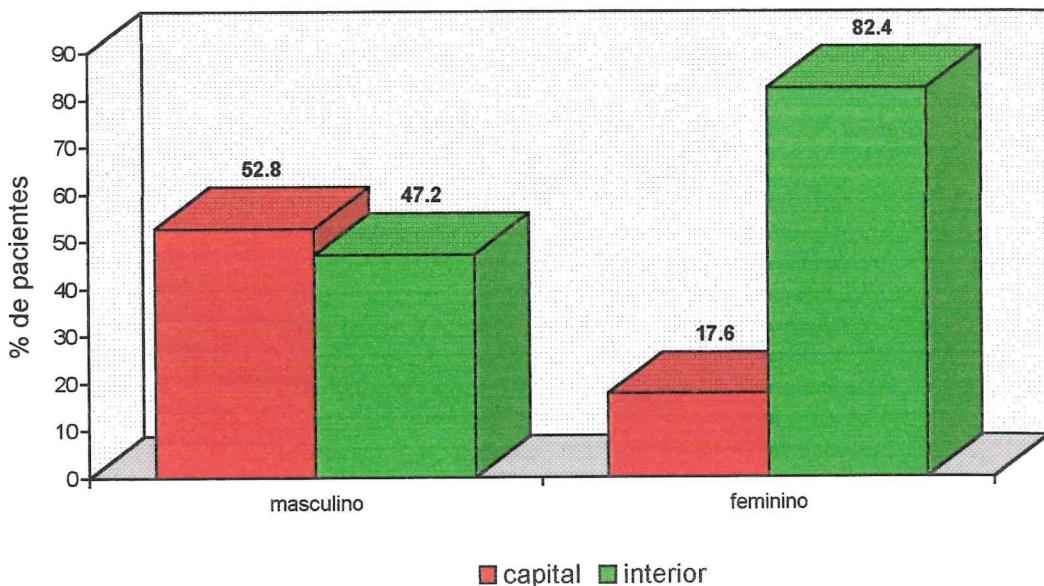


**Gráfico-1** - Percentagem de pacientes com adenocarcinoma gástrico classificados segundo faixas etárias e sexo - Ceará - 1992/96

**Tabela-II** - Distribuição dos pacientes com adenocarcinoma gástrico classificados segundo procedência e sexo. Ceará - 1992/96.

Procedência	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino		nº de pacientes	%
	nº de pacientes	%	nº de pacientes	%		
capital	28	52,8	3	17,6	31	44,3
interior	25	47,2	14	82,4	39	55,7
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>100,0</b>	<b>17</b>	<b>100,0</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>

Fonte : H C e IJF



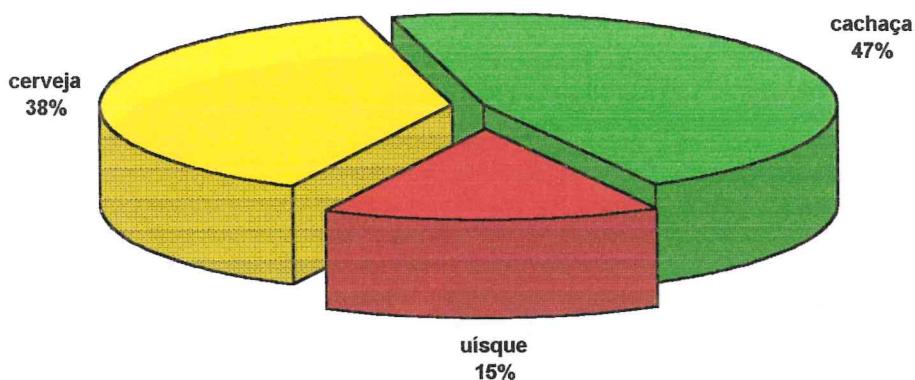
**Gráfico-2** - Percentagem de pacientes com adenocarcinoma gástrico classificados segundo sua procedência e sexo - Ceará - 1992/96.

Observa-se que 20,0% (14) dos prontuários nada informam a respeito de o paciente ingerir ou não bebida alcoólica e, em relação àqueles que responderam este item, temos que 55,4% (31) faziam ingestão alcoólica rotineiramente. Dentre aqueles que informaram sobre a ingestão de bebida alcoólica, 18 (48,1%) não diziam que tipo de bebida alcoólica consumiam. Dos restantes que tomavam bebida alcoólica (13) temos que o maior percentual deles (46,2%) ingeria cachaça (tabela-III e gráfico-3, p.49 e 50).

**Tabela-III** - Distribuição dos pacientes com adenocarcinoma gástrico em função da ingestão de bebida alcoólica. Ceará - 1992/96.

Ingere bebida Alcoólica	Nº de Pacientes	%
sim	31	55,4
não	25	44,6
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100,0</b>

Fonte : H C e IJF



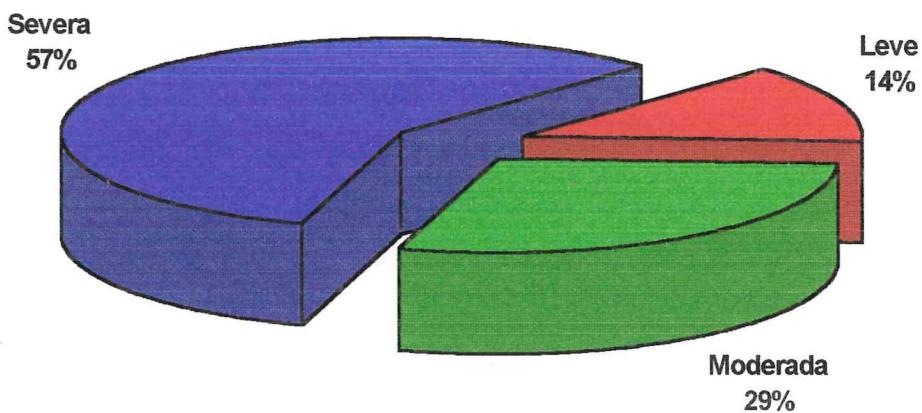
**Gráfico-3 - Percentagem de pacientes com adenocarcinoma gástrico classificados em função do tipo de bebida alcoólica que ingerem - Ceará - 1992/96.**

Pelos dados apresentados, nota-se que 15,7% (11) dos pacientes não possuíam nos seus prontuários informações sobre a intensidade da dor que sentiam, se leve, moderada ou severa, sendo que, dos restantes, o maior percentual (57,6%) tinha já no momento de seu internamento uma dor abdominal do tipo severa, corroborando para um quadro de diagnóstico tardio (tabela-IV e gráfico-4, p.50 e 51). Dentre 42 (60,0%) informantes que responderam o tipo de dor, a dor em queimação foi o tipo predominante, com 61,9% (26) e com história de gastrite prolongada.

**Tabela-IV - Distribuição dos pacientes com câncer gástrico em função da intensidade da dor no estômago/barriga. Ceará - 1992/96.**

Intensidade da Dor	Nº de Pacientes	%
Leve	8	13,6
Moderada	17	28,8
Severa	34	57,6
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100,0</b>

Fonte : H C e IJF



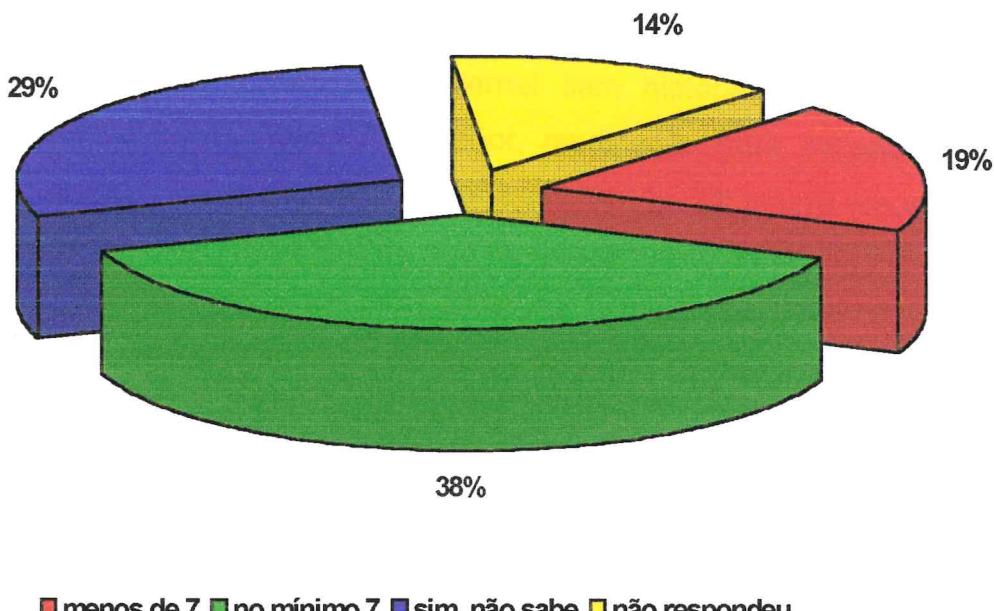
**Gráfico-4.** Percentagem dos pacientes em função da intensidade da dor no estômago/barriga - Ceará - 1992/96

Em relação à perda de peso, mesmo que 14,3% (10) pacientes não tivessem nada anotado em seus prontuários, 85,7% (60) deles referiram perda de peso de alguma espécie (tabela-V e gráfico-5, p.51 e 52).

**Tabela-V - Distribuição dos pacientes com adenocarcinoma gástrico em função da perda de peso de um ano para cá. Ceará - 1992/96.**

Perda de Peso (kg)	Nº de Pacientes	%
menos de 7	13	18,6
no mínimo 7	27	38,6
sim, não sabe	20	28,6
não respondeu	10	14,3
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>

Fonte : H C e IJF



**Gráfico-5** - Percentagem de pacientes com adenocarcinoma gástrico classificados em função da perda de peso no último ano - Ceará - 1992/96

Alguns sinais e sintomas abordados no questionário epidemiológico tiveram os resultados já esperados e que são os seguintes:

- 1) Câncer gástrico na família: 8 (11,42%) casos.
- 2) Outros casos de câncer na família: 3 (4,29%) casos.
- 3) Fumantes: 48 (68,57%) casos responderam que sim, com 27 (38,57%) fumantes há mais de 10 anos, sendo 10 (14,29%) deles fumando mais de 20 cigarros/dia.
- 4) Dor em relação a bebida alcoólica: 31 (44,29%) casos, com a cachaça sendo a bebida predominante.
- 5) Dor piora quando sente fome: 15 (21,43%) casos.
- 6) Dor melhora quando come: 13 (18,57%) casos.
- 7) Dor melhora quando toma antiácido: 7 (10 %) casos.
- 8) Náuseas e vômitos: 40 (57,14%) casos.
- 9) Disfagia: 16 (22,86%) casos.

Muito outros sinais ou sintomas incluídos no questionário clínico, apesar de pesquisados e tabulados dos prontuários, não foram aqui descritos pelo alto nível de ausência desses dados, tornando a avaliação estatística insignificante.

São sintomas como ingestão de alimentos enlatados, defumados, frutas cítricas, acordar no meio da noite com dor, a dor piorar quando sente fome, dor melhorar ou aliviar quando come, dor melhorar quando toma antiácido, dificuldade para engolir, dor e queimação retro-esternal sem história de angina ou outra cardiopatia, cirurgia abdominal anterior, medicação para parasitose ou dor, renda mensal e nível de escolaridade. Esse fato talvez ocorra em virtude de o estudo, além de ser retrospectivo, não ter tido ainda o devido cuidado em argüir criteriosamente os pacientes para encontrar sempre que possível vínculos de causa e efeito, circunstâncias que servem para nós como admoestação.

#### **4.2. Avaliação anatomo-patológica: 32 casos**

Observando-se os critérios de exclusão já relacionados anteriormente, dos 70 pacientes analisados no questionário epidemiológico, apenas 32 casos passaram para a etapa seguinte do nosso estudo, que se constituiu na avaliação anatomo-patológica e na quantificação morfométrica da reação desmoplástica no adenocarcinoma gástrico (**CG**).

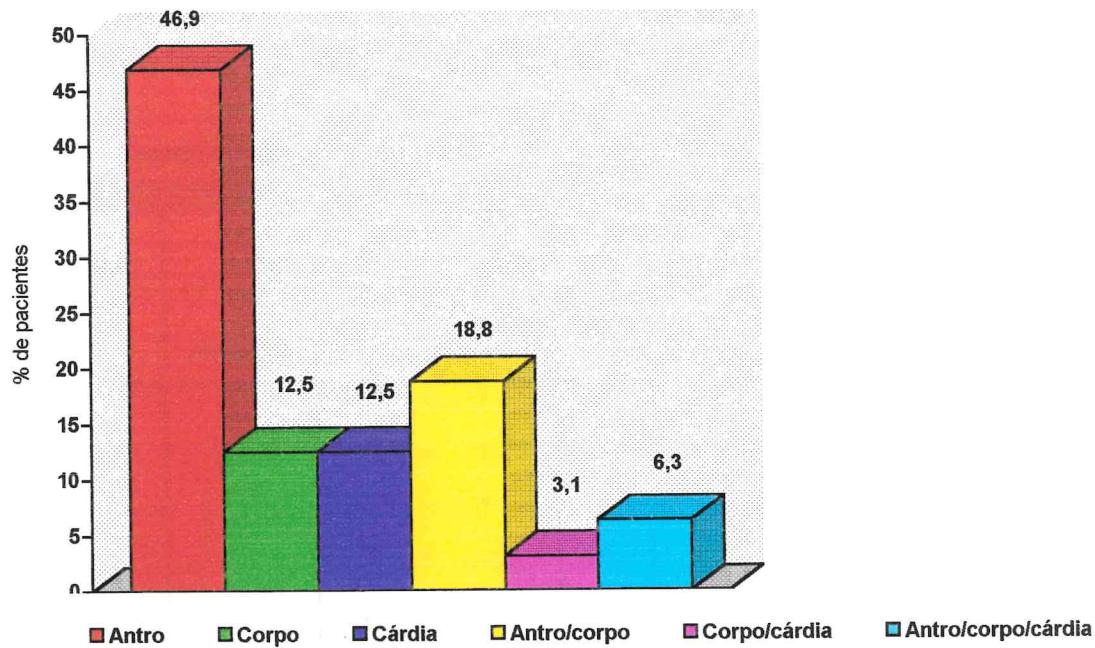
Nota-se que o maior percentual dos casos, 46,9% (15), possuía câncer na região do antro e o segundo maior percentual, 18,8% (6), na região do antro que também invadia o corpo, e um menor percentual, 3,1% (1), eram tumores localizados no corpo que invadiam o cárda (tabela-VI e gráfico-6, p.54 e 55).

Dos casos com câncer, temos que 2 deles não possuíam o tamanho do tumor registrado nos seus prontuários. Do restante, o menor percentual, 13,3% (4), tinham tumor com menos de 5 cm e maior percentual 53,4% (16) com mais de 5 cm (tabela-VII, p.55).

**Tabela-VI - Localização do adenocarcinoma gástrico. Ceará - 1992/96.**

Localização	nº de pacientes	%
Antro	15	46,9
Corpo	4	12,5
Fundo	4	12,5
Antro/Corpo	6	18,8
Corpo/cárda	1	3,1
Antro/Corpo/cárda	2	6,3
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100,0</b>

Fonte HC e IJF



**Gráfico-6 - Percentagem de pacientes distribuídos em função da região do estômago.**  
Ceará - 1992/96

**Tabela-VII - Tamanho (cm) do tumor em função da idade dos pacientes. Ceará - 1992/96.**

Tamanho (cm)	Idade						Total	
	20 a 40 anos		41 a 60 anos		no mínimo 61 anos		nº paciente	%
	nº paciente	%	nº paciente	%	nº paciente	%	nº paciente	%
menos de 2	1	20,0	1	11,1	2	12,5	4	13,3
de 2 a 4	2	40,0	5	55,6	3	18,8	10	33,3
mais de 4	2	40,0	3	33,3	11	68,8	16	53,4
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>100,0</b>	<b>9</b>	<b>100,0</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>

Fonte: HC e IJF

Um deles não possuía uma descrição plausível em relação à classificação de Borrmann. Nos 31 casos restantes, o tipo predominante foi o tipo-III ulcerado e infiltrante com 16 (51,6%) casos, seguidos do tipo do tipo-IV difuso, com 7 (22,6%); tipo-I polipóide 4 (12,9%) e tipo-II escavado 4 (12,9%). O tipo-III além de ser o mais encontrado foi também o que mais se localizou na região do antro, com 50,0% (16) casos (tabela-VIII).

**Tabela-VIII - Classificação do adenocarcinoma gástrico segundo Borrmann em função da região do estômago acometida. Ceará - 1992/96.**

Localização	Classificação de Borrmann							
	Tipo I		Tipo II		Tipo III		Tipo IV	
	nº pacientes	%	nº de pacientes	%			nº de pacientes	%
Antro	3	21,4	2	14,3	6	42,9	3	21,4
Corpo	-	-	1	25,0	2	50,0	1	25,0
Cárdia	1	25,0	1	25,0	2	50,0	-	-
Antro/Corpo	-	-	-	-	5	83,3	1	16,7
Corpo/Cárdia	-	-	-	-	-	-	1	100,0
Antro/ Corpo/Cárdia	-	-	-	-	1	50,0	1	50,0

Fonte HC e IJF

Em relação à classificação de Ming, 26 (81,3%) casos são do tipo infiltrativo e 7 (18,8%) casos do tipo expansivo (tabela-IX).

**Tabela-IX - Distribuição dos pacientes segundo classificação de Ming. Ceará - 1992/96**

Classificação de Ming	Nº de pacientes	%
Infiltrativo	26	81,3
Expansivo	7	18,8
Total	32	100,0

Fonte HC e IJF

Pela classificação de Lauren, 59,4% (19) possuíam tumor do tipo intestinal, e um menor percentual, 40,6% (13), do tipo difuso. Somente na faixa etária entre 41 e 60 anos o tipo difuso foi o predominante, sendo que, nas demais faixas (20 a 40 anos e no mínimo 61 anos), o intestinal, entre nós, foi o tipo de adenocarcinoma gástrico predominante (tabela-X, p.57).

**Tabela-X - Distribuição do CG segundo Lauren em função da idade dos pacientes.**  
Ceará - 1992/96.

Classificação de Lauren	Idade						Total	
	20 a 40 anos		41 a 60 anos		no mínimo 61 anos			
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Intestinal	3	60,0	4	36,4	12	75,0	19	59,4
Difuso	2	40,0	7	63,6	4	25,0	13	40,6
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>100,0</b>	<b>11</b>	<b>100,0</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>	<b>32</b>	<b>100,0</b>

Fonte:HC e IJF

Observando-se a classificação de Lauren em função da localização do tumor, tivemos um maior contingente de casos, 15 (46,9%), situados no antro, e destes, 9 (28,2%) foram classificados como sendo do tipo intestinal. Depois da região antral, os tumores do antro que invadiam o corpo, com 5 (15,6%) casos, foram os mais freqüentes, seguidos dos tumores localizados no cárda, 3 (9,4%), corpo invadindo o cárda, antro invadindo corpo e cárda com 1 (3,1%) caso cada um (tabela-XI, p.57).

Analizando o grau de diferenciação tumoral em função da idade, observamos que, à medida que a faixa etária aumentava, os pacientes passavam a ter tumores mais indiferenciados e até mesmo anaplásicos, em 6 (18,8%) deles eram acima de 40 anos. A grande maioria dos nossos tumores, 14 casos (43,8%), foram classificados como moderadamente diferenciados.

**Tabela-XI - Tipos de adenocarcinoma segundo Lauren e localização do tumor no estômago.** Ceará - 1992/96.

Localização	Classificação de Lauren				Total
	Intestinal nº de pacientes	%	Difuso nº de pacientes	%	
Antro	9	28,2	6	18,7	15
Corpo	-	-	4	12,5	4
Cárda	3	9,4	1	3,1	4
Antro/Corpo	5	15,6	1	3,1	6
Corpo/Cárda	1	3,1	-	-	1
antro/corpo/cárda	1	3,1	1	3,1	2
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>59,4</b>	<b>13</b>	<b>40,6</b>	<b>32</b>
					<b>100,0</b>

Fonte: HC e IJF

#### **4.3. Avaliação da reação fibrótico-desmoplástica: 32 casos**

É interessante observar que, em média, a fibrose média ( **fibra média** ) observada nos casos de pacientes com CG foi de 7,53 pontos com um desvio padrão de 4,51 pontos. O menor valor observado da fibrose média nos pacientes do grupo de casos foi 1,00 ponto e o maior foi 18,20 pontos. O maior percentual de pacientes observados no grupo de casos ocorreu para fibrose média igual a 4,20 pontos com 6,5% (4) dos pacientes, e o segundo maior percentual 4,8% (3) ocorreu para fibrose média igual a 5,40 pontos (apêndice, tabela-2, p.101 e 102).

##### **4.3.1. Avaliação da fibrose em relação à localização**

###### **A) No Antro**

Analizando cada região em separado, em função de seus respectivos grupos controle, passamos a tabular os cânceres no antro, corpo e cárda, não só quando a patologia aparecia isoladamente em cada uma daquelas regiões, como também quando as mesmas invadiam outras regiões do estômago, o que era mais real e fidedigno, de forma que o grupo de tumores localizados somente no antro ou em associação com outras regiões gástricas correspondia a 71,88% (23) dos pacientes do grupo de casos. A menor fibrose média observada foi 2,20 pontos com 4,3% (1) dos pacientes e maior freqüência, 13,04% (3) de pacientes com câncer no antro possuíam a fibrose média 4,2 (apêndice, tabela-7, p.104).

Em média, a fibrose média dos pacientes com câncer no antro foi **8,0783 pontos**, com um desvio padrão de 4,699, e ainda, 50,0% dos pacientes possuíam no máximo a fibrose média igual a 5,6 pontos (tabela XII, p.59).

É possível observar que dos pacientes com adenocarcinoma no antro, apenas 20,0% (3) deles, possuíam a fibrose média variando dentro dos limites das medidas observadas das fibroses médias para os pacientes do grupo controle e cujos valores são 1,4 a 3,6 pontos ( Gráfico-7, p.59).

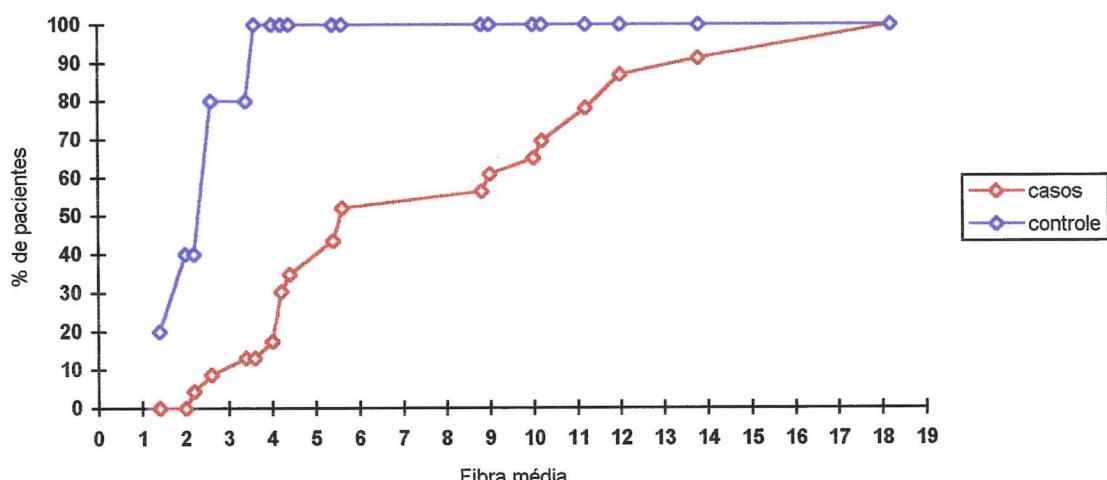


Gráfico-7 - Percentagem acumulada de pacientes em função da fibrose média encontrada na região do antro no grupo de casos e controle - Ceará - 1992/96.

A média das fibroses médias no antro para os pacientes do grupo controle (10 medidas) é 2,44 pontos com um desvio padrão de 0,82 pontos e ainda 50,0% dos pacientes do grupo controle possuem, no máximo, a fibrose média igual a 2,6 pontos, o que corresponde a 8,70% dos pacientes do grupo de estudo (apêndice, tabela-7, p.104).

Comparando a média da fibrose média dos pacientes que possuem câncer no antro com a média das fibroses médias observadas no antro do grupo controle temos:

Tabela-XII - Teste t-Student comparando a média da fibrose média dos pacientes que possuem adenocarcinoma no antro com a média das fibroses médias observadas no antro do grupo controle. Ceará - 1992/96.

	Grupo de Casos	Grupo Controle
nº de pacientes	23	5
fibra média	8,078	2,440
desvio padrão	4,699	0,817
Teste da igualdade das Variâncias	$F_0 = 33,06$ , gl = (22, 4), (*) p = 0,004	
Teste da igualdade das Médias	$t_0 = 5,39$ , gl = 26, (*) p = 0,000	

(\*) : p = nível de significância

Assim, pela tabela-XII notamos que, no grupo de casos, a média da fibrose média observada nos pacientes que possuem câncer no antro é **superior** ao “grupo controle”.

### B) No Corpo

Pela tabela-10 (apêndice, p.113) e gráfico-8, é possível observar que, dos casos com adenocarcinoma no corpo do estômago, apenas 53,8% (7) deles possuíam a fibrose média variando dentro dos limites observados das fibroses médias para o grupo controle, e cujos limites são **1,2 a 5,8 pontos**.

Em média a fibrose média observada nos pacientes com adenocarcinoma no corpo do estômago é de **7,94 pontos** com um desvio padrão de 4,21 pontos.

É interessante notar que a média das fibroses médias no corpo do estômago para os pacientes do grupo controle (10 medidas) é 2,76 pontos, com um desvio padrão de 1,49 pontos, e ainda 50,0% dos pacientes possuem no máximo a fibrose média igual a 2,3 (que corresponde a um total de 0,0% dos pacientes do grupo de casos). Além do mais, 100,00% dos pacientes possuíam a fibrose média igual a 5,8% que corresponde a um total de 53,8% dos pacientes do grupo de casos.

Comparando a média das fibroses médias dos pacientes que possuem adenocarcinoma no corpo do estômago com a média das fibroses médias observados no corpo do grupo controle, pelo mesmo critério realizado para o antro, temos que, no grupo de casos em média, a fibrose média observada nos pacientes que possuem adenocarcinoma no corpo do estômago também é **superior** à do grupo-controle (tabela-XIII).

**Tabela XIII** - Teste T-Student comparando da média da fibrose média dos pacientes que possuem adenocarcinoma no corpo do estômago com a média das fibroses médias do grupo controle.

	Grupo de Casos	Grupo Controle
nº de pacientes	13	10
fibrose média	7,94	2,76
desvio padrão	4,21	1,49
Teste da igualdade das Variâncias	$F_0 = 7,97$ , gl = (12,9), (*) p = 0,004	
Teste da igualdade das Médias	$t_0 = 4,12$ , gl = 16, (*) p = 0,001	

(\*) : p = nível de significância

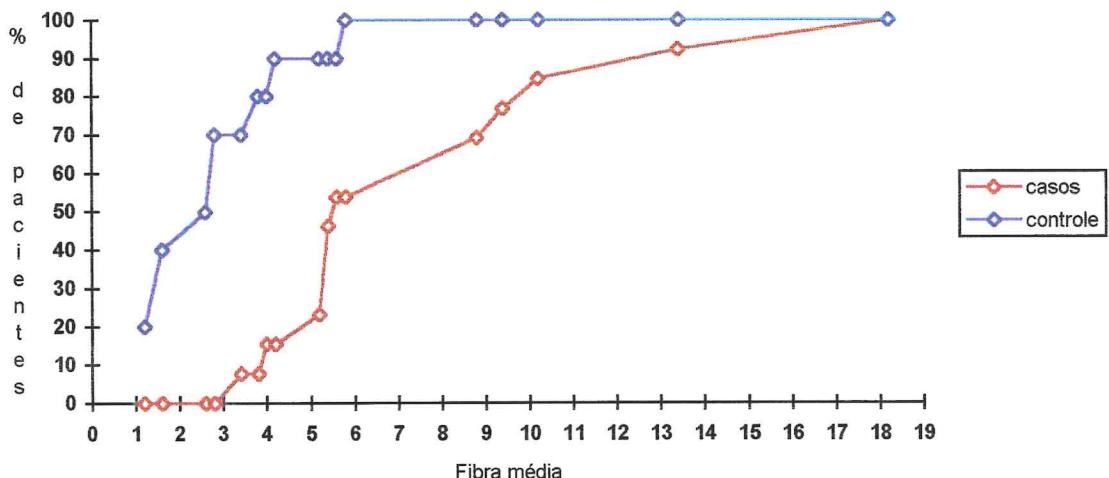


Gráfico-8 - Percentagem acumulada de pacientes em função da fibrose média encontrada na região do corpo no grupo de casos e controle - Ceará -1992/96

### C) No Cárdia

Nota-se que, dos pacientes com adenocarcinoma no cárdia do estômago, a menor fibrose média observada foi 1,0 ponto e a maior foi 10,2 pontos. Ainda temos que, no grupo de casos, 50,0% dos pacientes possuíam no máximo a fibrose média igual a 5,2 pontos, sendo a média das fibroses médias é **4,86 pontos** com desvio padrão de 2,99 pontos( apêndice, tabela-11, p.106).

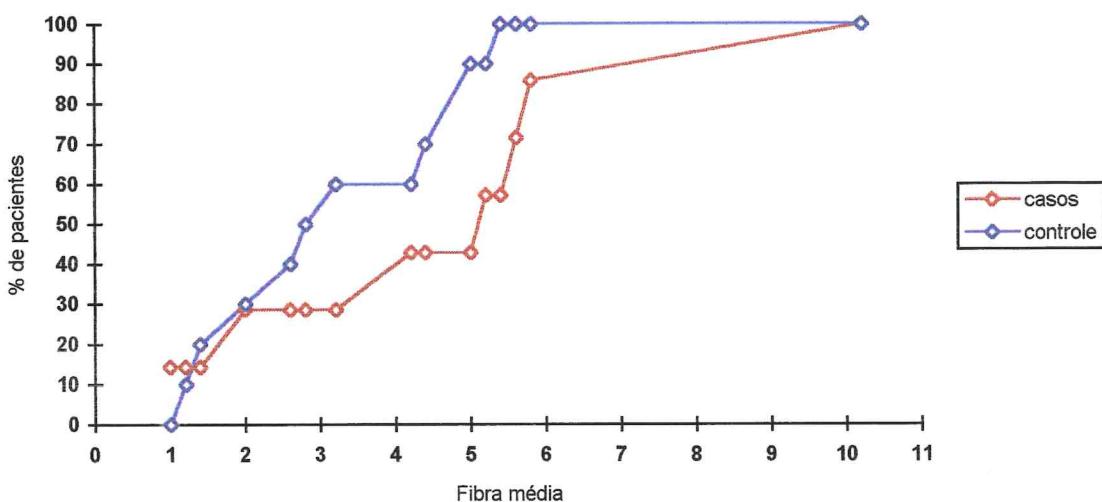


Gráfico 9 - Percentagem acumulada de pacientes em função da fibrose média encontrada na região do cárdia no grupo de casos e controle - Ceará -1992/96

É possível observar que, dos pacientes com adenocarcinoma no cárdia do estômago, apenas 57,12% (4) casos, possuem a fibrose média variando até o limite máximo do intervalo das medidas das fibroses médias observadas para o grupo controle, e cujo limite é 5,4 pontos (apêndice, tabela-11 p.114 e gráfico-9, p.61).

É interessante notar que a menor fibrose média (1,0 ponto) observada na região do cárdia ocorreu para 1 paciente do grupo de casos, e ainda que 50,0% dos pacientes do grupo controle possuem no máximo a fibrose média igual a 2,8 (que corresponde a um total de 28,6% dos pacientes do grupo de casos). Da mesma forma, 100,00% dos pacientes possuem a fibrose média igual a 5,4 pontos, o que corresponde a um total de 57,2% dos pacientes do grupo de casos.

Comparando a média da fibrose média dos pacientes que possuem adenocarcinoma no cárdia do estômago com a média das fibroses médias observadas no cárdia do grupo controle temos:

**Tabela XIV.** Teste t-student comparando a média da fibrose média dos pacientes que possuem adenocarcinoma no cárdia do estômago com a média do grupo controle.  
Ceará - 1992/96.

	Grupo de Casos	Grupo Controle
nº de pacientes	7	10
fibrose média	4,86	3,30
desvio padrão	2,99	1,56
Teste da igualdade das Variâncias	$F_0 = 3,68$ , gl = (6 , 9) , (*) p= 0,079	
Teste da igualdade das Médias	$t_0 = 1,41$ , gl = 15 , (*) p = 0,179	

(\*) : p = nível de significância

Assim, pela tabela-XIV, segundo os dados observados, não houve diferença significativa, ao nível de significância 5%, entre as médias das fibroses médias no cárdia do estômago do grupo de casos e do grupo controle-controle ( $p= 0,179$ ).

#### **4.3.2. Avaliação da fibrose em relação ao tipo intestinal e difuso.**

Porém, quando analisamos o grupo de casos em função da classificação de Lauren, existem diferenças significativas ao nível descritivo  $p=0,000$ , entre as médias da fibrose média dos pacientes cuja classificação de Lauren é do tipo intestinal com a média das fibroses médias dos pacientes cuja classificação é do tipo difuso e onde, na classificação de Lauren, o tipo difuso tem uma média das fibroses médias (10,846 pontos) superior ao tipo intestinal (5,263 pontos) (tabela-XV).

**Tabela XV** - Teste t-student para a comparação, no grupo de casos, das médias da fibrose média entre o tipo intestinal e difuso, na classificação de Lauren. Ceará - 1992/96.

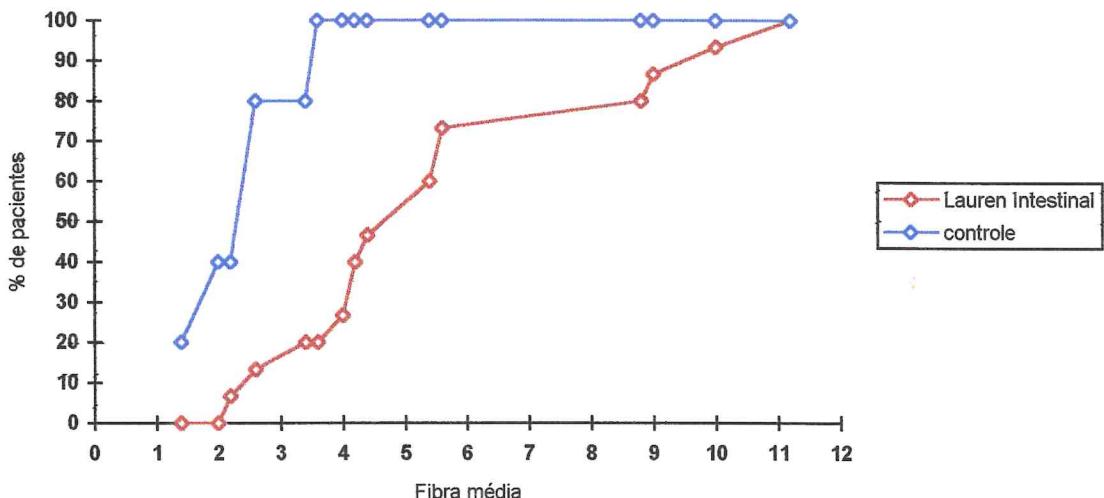
Classificação de Lauren	Intestinal	Difuso
nº de pacientes	19	13
fibrose média	5,263	10,846
desvio padrão	2,77	4,572
Teste da igualdade das Variâncias	$F_0 = 2,73$ , gl = (12 , 18) , (*) $p = 0,054$	
Teste da igualdade das Médias	$t_0 = 4,31$ , gl = 30 , (*) $p = 0,000$	

(\*) :  $p$  = nível de significância

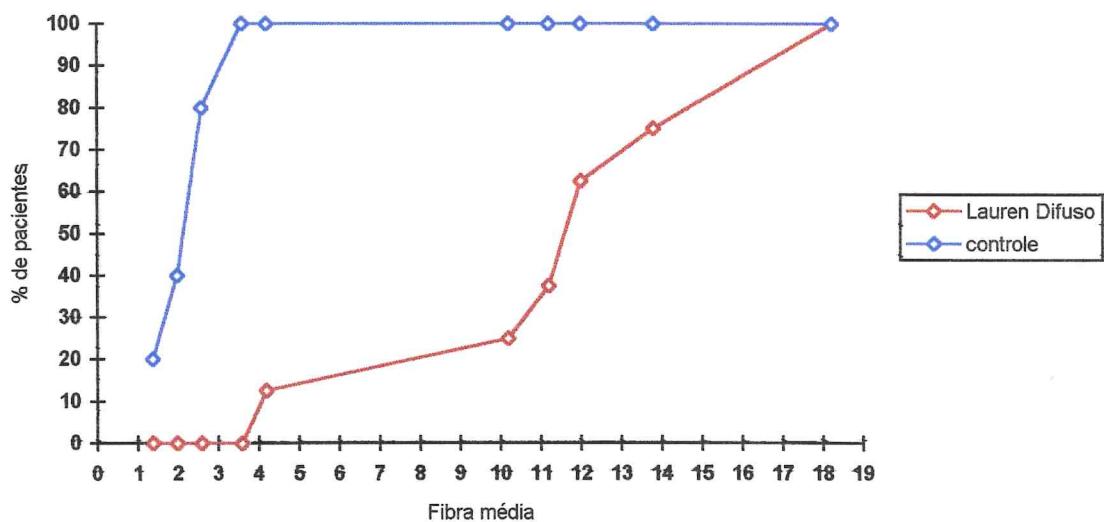
Analisando cada região em separado temos:

#### **A) NO ANTRO**

Dos pacientes com adenocarcinoma na região do antro, 65,2% (15) deles seriam classificados segundo Lauren como pacientes com câncer do tipo intestinal. Para os pacientes cuja classificação foi o tipo difuso, temos que 87,5% (7) deles possuíam a fibrose média no mínimo igual a 10,2 pontos enquanto que nessas mesmas condições observa-se para os de classificação do tipo intestinal apenas 6,7% (1) dos pacientes (apêndice, tabela-9, p.105).



**Gráfico 10** - Percentagem acumulada de pacientes em função da fibrose média encontrada na região antro no grupo de casos para Lauren intestinal e controle - Ceará -1992/96.

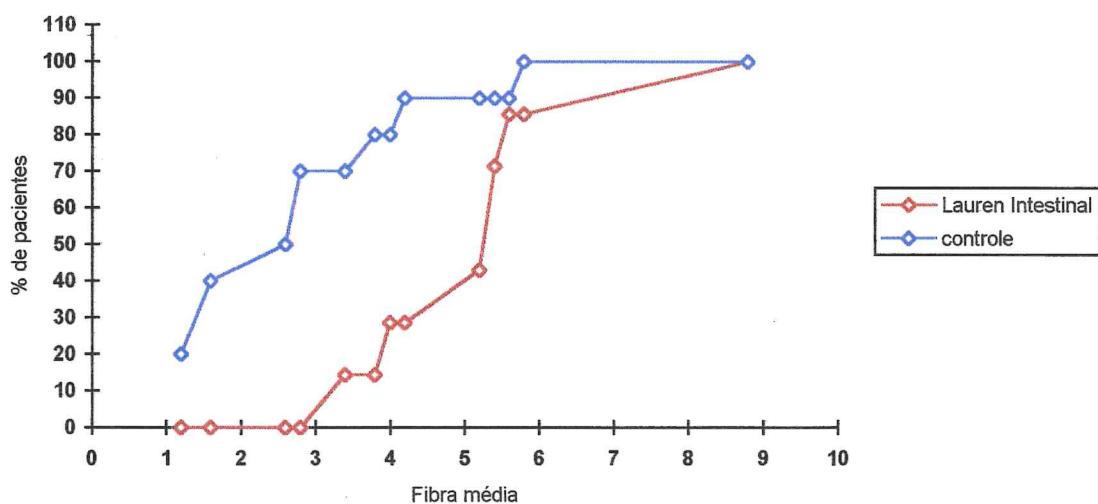


**Gráfico 11** - Percentagem acumulada de pacientes em função da fibrose média encontrada na região antro no grupo de casos para Lauren difuso e controle - Ceará -1992/96.

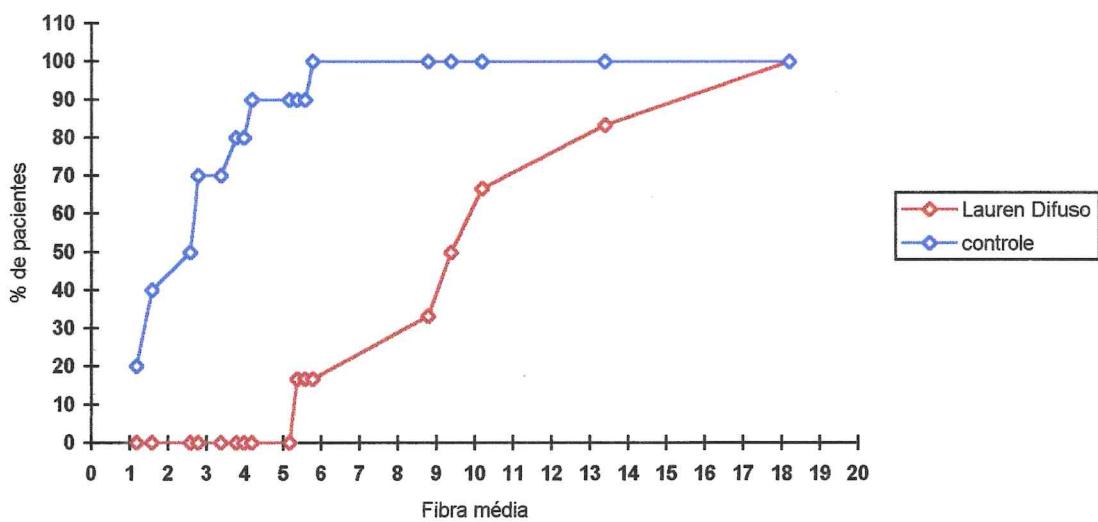
Dos pacientes com câncer no antro e do tipo intestinal, 20,0% (3) deles possuem a fibrose média variando dentro dos limites do grupo controle, cujos valores variam de 1,4 a 3,6 pontos, ao passo que, no tipo difuso, não tivemos nenhum (0,0%) pacientes possuindo a fibrose média variando dentro desses limites. Para os pacientes com CG no antro a média da fibrose média do tipo difuso foi superior ao tipo intestinal e para cada um deles individualmente foi superior a média da fibrose média do grupo controle ( $p= 0,000$ ) (apêndice, tabela-9, p.105 e gráficos-10 e 11).

## B) NO CORPO

Dos pacientes com adenocarcinoma na região do corpo, 53,8% (7) deles foram classificados segundo Lauren como pacientes com câncer do tipo intestinal. Para os pacientes cuja classificação de Lauren foi do tipo difuso temos que, 83,3% (5) deles possuem a fibrose média no mínimo igual a 8,8 pontos, enquanto que, nessas mesmas condições, observa-se para os de classificação do tipo intestinal apenas 14,3% (1) dos pacientes (apêndice, tabela-14, p.107).



**Gráfico 12** - Percentagem acumulada de pacientes em função da fibrose média encontrada na região corpo no grupo de casos para Lauren intestinal e controle - Ceará - 1992/96

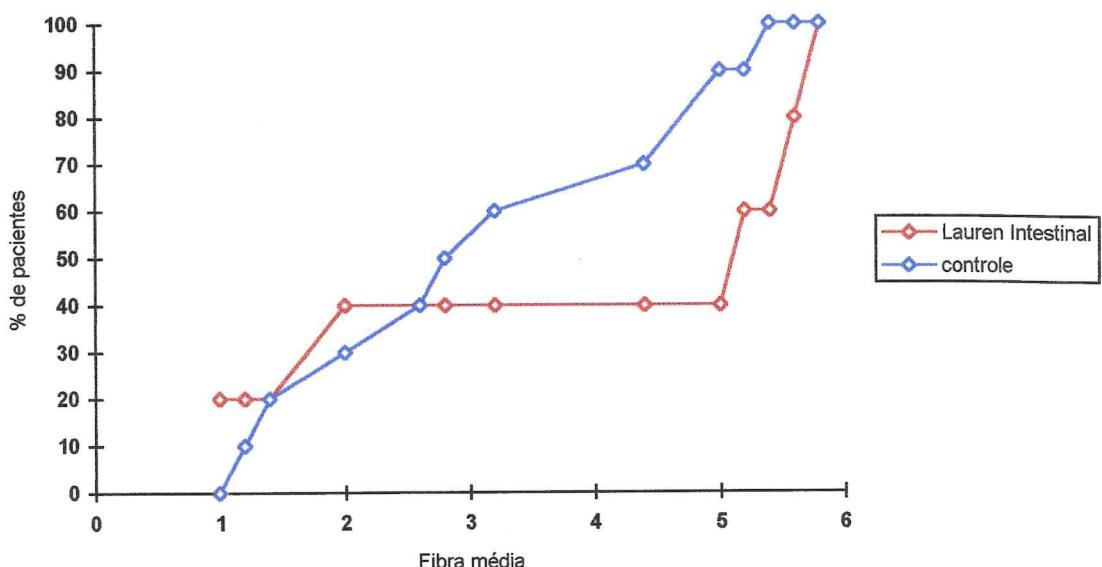


**Gráfico 13** - Percentagem acumulada de pacientes em função da fibrose média encontrada na região corpo no grupo de casos para Lauren difuso e controle - Ceará - 1992/96

Evidenciamos que 6 (85,7%) doentes com o tipo intestinal e 16,7% do difuso possuem a fibrose média dentro dos limites do grupo-controle, cujos valores variam de 1,2 e 5,8 pontos. Aqui também a quantidade de reação desmoplástica do difuso foi superior ao intestinal e esses dois tipos foram maiores que seus respectivos grupos controles, para nível descritivo  $p=0,027$  de significância (apêndice, tabela 13 e 14, p.106 e gráficos-12 e 13, p. 65).

### C) NO CÁRDIA

E possível observar que dos pacientes com adenocarcinoma na região do cárdia 71,4% (5) deles foram classificados, segundo Lauren, como pacientes com câncer do tipo intestinal. Para os pacientes cuja classificação de Lauren foi do tipo difuso temos que 100,0% (2 deles) possuem a fibrose média no mínimo igual a 4,2 pontos, enquanto que, nessas mesmas condições, observa-se para os de classificação do tipo intestinal apenas 60,0% dos pacientes. É importante observar que a análise estatística da região do cárdia do estômago fica um pouco prejudicada, pois temos um percentual muito pequeno, 21,9% (7) de pacientes e portanto, para a classificação de Lauren no grupo de casos nesta região, temos apenas 15,6% (5) dos pacientes para Lauren do tipo intestinal e somente 15,6% (2) do tipo difuso (apêndice, tabela-15 e 16, p.107 e 108).



**Gráfico 14** - Percentagem acumulada de pacientes em função da fibrose média encontrada na região do cárdia no grupo de casos para Lauren intestinal e controle - Ceará -1992/96

#### **4.3.3. Análise da sensibilidade e especificidade de valores preditivos:**

Usando as prevalências dos adenocarcinomas encontradas nas amostras, um estudo da sensibilidade, da especificidade, dos valores de predição positiva e negativa, e dos falsos positivos e negativos da fibrose média para o teste diagnóstico de câncer cujo critério consiste em: “ Para valores menores ou iguais à fibrose média observada (**Ponto de Corte ou Cut-Off**) teríamos pessoas sem patologias aparentes e acima do Cut-Off pessoas que poderiam apresentar algum tipo de patologia fibrosante inclusive o câncer, obtivemos valores diferentes para as três principais regiões do estômago (antro, corpo e cárda).

##### **4.3.3.1. Análise em relação à localização:**

###### **A) Na região do Antro**

Para o antro concluímos que o valor de 3,6 pontos de fibrose média pode ser um bom Ponto de Corte (Cut-Off), ou seja, se o paciente tem 3,6 pontos ou mais, ele tem 87% de chance de ter uma patologia fibrosante ou ser doente de câncer. Se for  $\leq 3,6$ , o teste vai dizer que ele é sadio em 100% se de fato ele for sadio (tabela-XVI, p.69 e gráfico-16).

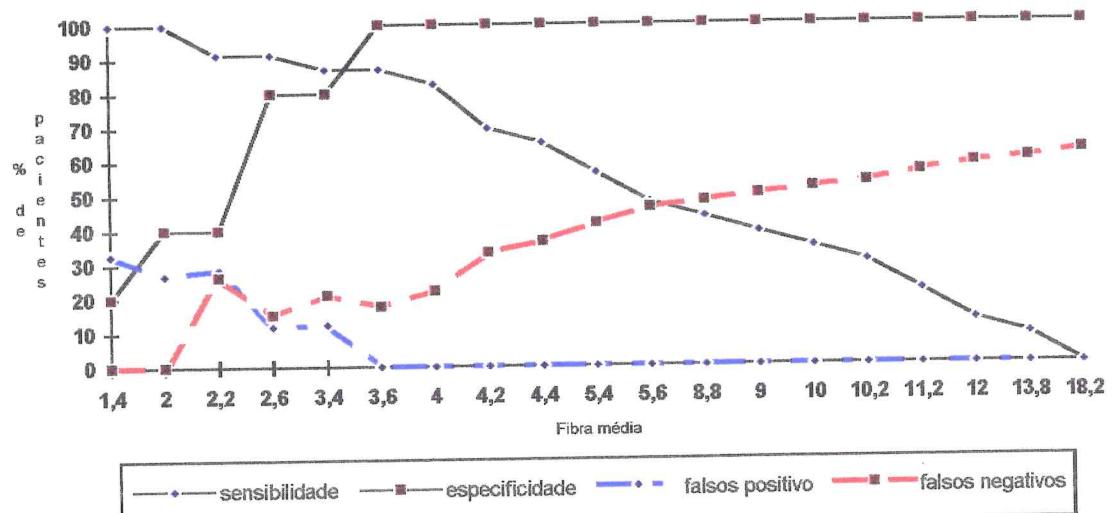


Gráfico-16 - Sensibilidade, Especificidade, Falsos Positivos e Falsos Negativos do teste diagnóstico usando a fibra média encontrada na região antro do estômago em pacientes sadios e com câncer - Ceará - 1992/96 Título

**Tabela XVI** - Tabela da sensibilidade, especificidade, valor de predição, predição positiva, predição negativa, falsos positivos e falsos negativos do teste diagnóstico para adenocarcinoma no antro usando a fibrose média observada como valor para o diagnóstico

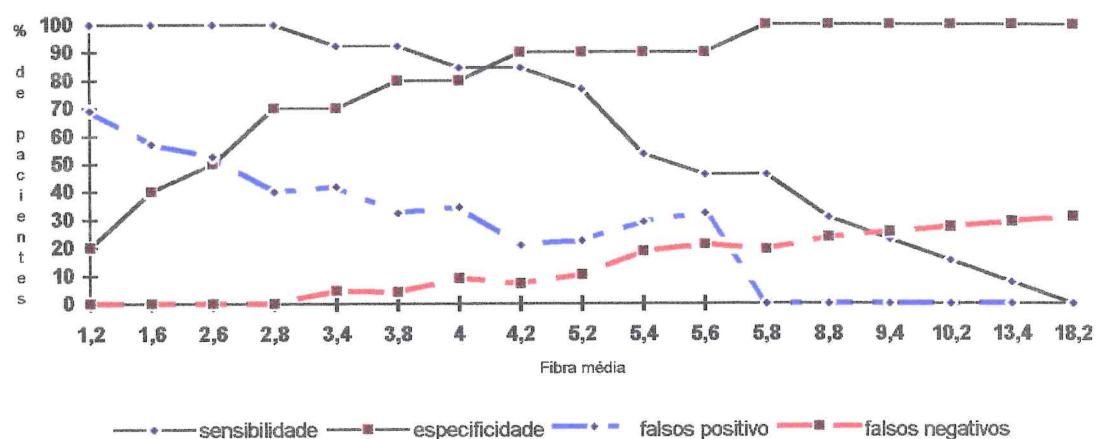
Cut-Off (Fibra média)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor de Predição (%)	Valor de Predição Positiva (%)	Valor de Predição Negativa (%)	Falsos Positivos (%)	Falsos Negativos (%)
1,4	100,0	20,0	85,7	69,3	100,0	32,7	0,0
2,0	100,0	40,0	89,3	73,2	100,0	26,8	,0
2,2	91,3	40,0	85,7	71,4	73,7	28,6	26,3
2,6	91,3	80,0	89,3	88,2	84,8	11,8	15,2
3,4	87,0	80,0	85,7	87,7	78,9	12,3	21,1
<b>3,6</b>	<b>87,0</b>	<b>100,0</b>	<b>89,3</b>	<b>100,0</b>	<b>82,4</b>	<b>0,0</b>	<b>17,6</b>
4,0	82,6	100,0	85,7	100,0	77,8	0,0	22,2
4,2	69,6	100,0	75,0	100,0	66,7	0,0	33,3
4,4	65,2	100,0	71,4	100,0	63,6	0,0	36,4
5,4	56,5	100,0	64,3	100,0	58,3	0,0	41,7
5,6	47,8	100,0	57,1	100,0	53,8	0,0	46,2
8,8	43,5	100,0	53,6	100,0	51,9	0,0	48,1
9,0	39,1	100,0	35,7	100,0	50,0	0,0	50,0
10,0	34,8	100,0	46,4	100,0	48,3	0,0	51,7
10,2	30,4	100,0	42,9	100,0	46,7	0,0	53,3
11,2	21,7	100,0	35,7	100,0	43,7	0,0	56,3
12,0	13,0	100,0	28,6	100,0	41,2	0,0	58,8
13,8	8,7	100,0	25,0	100,0	40,0	0,0	60,0
18,2	0,0	100,0	17,9	-	37,8	-	62,2

### B) Na região do Corpo:

No corpo do estômago então podemos adotar a média de fibrose média de 5,8 pontos, cuja especificidade é de 100%, porém com uma ressalva de que para a média de 4,2 pontos já teríamos uma boa especificidade com uma sensibilidade alta (tabela-XVII e gráfico-17, p.70).

**Tabela XVII - Tabela da sensibilidade, especificidade, valor de predição, predição positivo, predição negativo, falsos positivos e falsos negativos do teste diagnóstico para adenocarcinoma no corpo usando a fibrose média observada como valor para o diagnóstico. Ceará - 1992/96.**

Cut-Off (Fibra média)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor de Predição (%)	Valor de Predição Positiva (%)	Valor de Predição Negativa (%)	Falsos Positivos (%)	Falsos Negativos (%)
1,2	100,0	20,0	65,2	35,9	100,0	69,1	0,0
1,6	100,0	40,0	73,9	42,8	100,0	57,2	0,0
2,6	100,0	50,0	78,3	47,3	100,0	52,7	0,0
2,8	100,0	70,0	87,0	59,9	100,0	40,1	0,0
3,4	92,3	70,0	82,6	58,0	95,3	42,0	4,7
3,8	92,3	80,0	87,0	67,4	95,9	32,6	4,1
4,0	84,6	80,0	82,6	65,5	90,9	34,5	9,1
4,2	84,6	90,0	87,0	79,1	92,9	20,9	7,1
5,2	76,9	90,0	82,6	77,5	89,7	22,5	10,3
5,4	53,8	90,0	70,0	70,7	81,3	29,3	18,7
5,6	46,2	90,0	65,2	67,4	78,9	32,6	21,1
5,8	46,2	100,0	69,6	100,0	80,6	0,0	19,4
8,8	30,8	100,0	60,9	100,0	76,3	0,0	23,7
9,4	23,1	100,0	56,5	100,0	74,4	0,0	25,6
10,2	15,4	100,0	52,2	100,0	72,5	0,0	27,5
13,4	7,7	100,0	47,8	100,0	70,7	0,0	29,3
18,2	0,0	100,0	43,5	-	69,0	-	31,0



**Gráfico-17 - Sensibilidade, Especificidade, Falsos Positivos e Falsos Negativos do teste diagnóstico usando a fibra média encontrada na região Corpo em pacientes saudáveis e com câncer - Ceará - 1992/96**

### C) Na região do Cárdia :

O comportamento da fibrose média no cárdia em nada se compara aqui com as demais regiões. Fica difícil se estabelecer um Cut-Off ideal para essa região. Observar que para 4,2 pontos a sensibilidade e especificidade seriam altas, porém, o falso positivo seria alto apesar de um falso negativo baixo (tabela-XVIII e gráfico-18, p.71 e 72).

**Tabela XVIII** - Tabela da sensibilidade, especificidade, valores de predição, predição positiva, e negativa falsos positivos e falsos negativos do teste diagnóstico para adenocarcinoma no cárdia usando a fibrose média observada como valor para o diagnóstico. Ceará - 1992/96

Cut-Off (Fibra média)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor de Predição (%)	Valor de Predição Positiva (%)	Valor de Predição Negativa (%)	Falsos Positivos (%)	Falsos Negativos (%)
1,0	85,7	0,0	22,2	14,9	0,0	85,1	100,0
1,2	85,7	10,0	25,9	16,3	77,3	83,7	22,7
1,4	85,7	20,0	29,6	18,0	87,2	82,0	12,8
2,0	71,4	30,0	29,6	17,3	83,7	82,7	16,3
2,6	71,4	40,0	33,3	19,6	87,2	80,4	12,8
2,8	71,4	50,0	37,0	22,6	89,5	77,4	10,5
3,2	71,4	60,0	40,1	26,8	91,1	73,2	8,9
4,2	57,1	60,0	37,0	22,6	87,2	77,4	12,8
4,4	57,1	70,0	40,1	28,0	88,8	72,0	11,1
5,0	57,1	90,0	48,1	53,9	91,1	46,1	8,9
5,2	42,9	90,0	44,4	46,8	88,5	53,2	11,5
5,4	42,9	100,0	48,1	100,0	89,5	0,0	10,5
5,6	28,6	100,0	44,4	100,0	87,2	0,0	12,8
5,8	14,3	100,0	40,7	100,0	85,1	0,0	14,9
10,2	0,0	100,0	37,0	-	83,0	-	17,0

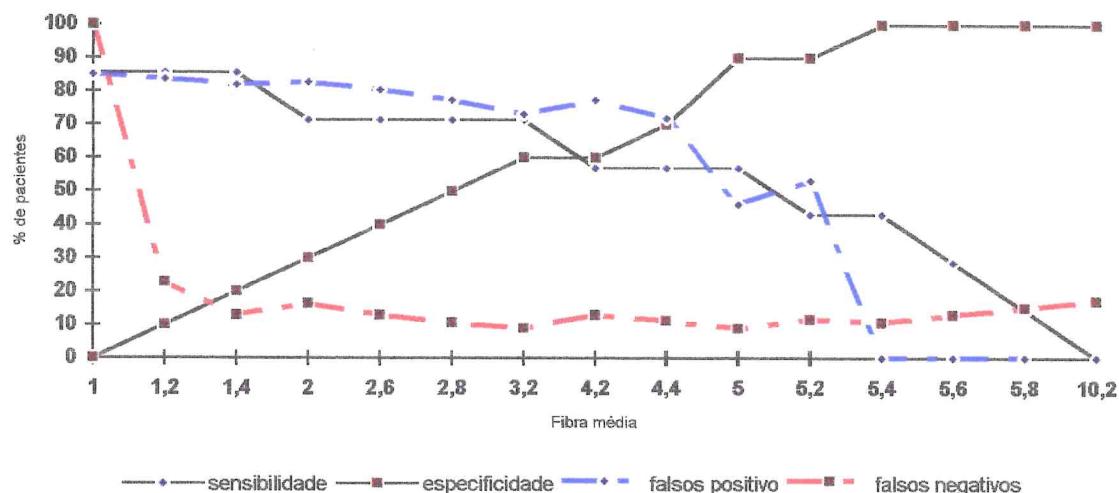


Gráfico-18 - Sensibilidade, Especificidade, Falsos Positivos e Falsos Negativos do teste diagnóstico usando a fibrose média dos cânceres na região cárdia do grupo-controle - Ceará - 1992/96

Nota-se que em vista da dificuldade da adoção de um cut-off para o cárdia que gere uma alta sensibilidade e especificidade desejável para esta região, por sugestão, e não a semelhança com as outras regiões, deveria aqui também se adotar um cut-off de **5,4 pontos** de média, que seria de 100% específico.

#### 4.3.3.2. Análise em relação ao tipo difuso e intestinal

Para estabelecermos um cut-off entre a classificação de Lauren do tipo intestinal e o difuso e partindo do grupo de doentes, que determina os indivíduos que estão com câncer pelo intervalo da fibrose média com 95% de confiança, teremos os resultados de acordo com a fórmula abaixo:

Fórmula: média  $\pm Z$  (constante de normalidade) x desvio padrão, onde:  $Z = 1,96$

#### A) No Antro

Adotando-se a mesma fórmula para o estabelecimento dos intervalos das médias com 95% de confiança, encontramos os seguintes valores para determinação dos tumores intestinal e difuso segundo a classificação de Lauren, para o antro:

$$\text{Fica: Intestinal} = 5,733 \pm 1,96 \times 2,247$$

$$\text{Difuso} = 12,475 \pm 1,96 \times 4,520$$

} 11,12  
 } 0,35  
 } 21,29  
 } 3,67

Estipulando-se o cut-off como a maior fibra média para pessoas sem patologia aparente, teríamos câncer do tipo intestinal nos intervalos **3,6 a 11,12** e do difuso, com índice de 95%, **a partir de 11,12** para antro (Tabela-17, apêndice, p.108).

### B) No Corpo

De acordo com a mesma fórmula acima para o corpo teríamos:

$$\text{Intestinal: } 5,400 \pm 1,96 \times 1,1713$$

$$\text{Difuso: } 10,90 \pm 1,96 \times 4,403$$

} 8,16  
 } 2,00  
 } 19,53  
 } 2,27

Adotando o cut-off como a maior fibrose média para pessoas sadias, ou sem patologia aparente, teríamos câncer do tipo intestinal nos intervalos **5,8 a 8,16** e do difuso com índice de confiança de 95% **a partir de 8,16** para corpo (tabela-18, apêndice, p.108).

### C) No Cárdia

Aqui, devido à pequena quantidade de pacientes com neoplasia no cárdia, pelo nosso estudo **não foi possível adotar um cut-off para essa região.**

$$\text{Intestinal: } 3,920 \pm 1,96 \times 2,248$$

$$\text{Difuso: } 7,20 \pm 1,96 \times 4,243$$

} 8,3  
 } 0,0  
 } 15,45  
 } 0,0

## 5. DISCUSSÃO

Tanto o patologista como o cirurgião devem estar atentos para as dificuldades de uma classificação, principalmente na dos carcinomas gástricos. Tumores podem individualmente exibir uma grande quantidade de estruturas e comportamentos, sendo suas subdivisões dentro dos grupos simplesmente arbitrárias. Do ponto de vista clínico e histológico, uma classificação tumoral é útil quando grupos e subgrupos de tumores mostram diferentes comportamentos biológicos e, por conseguinte, diferenças prognósticas. A classificação discutida em nosso estudo, a de Lauren, é baseada em características microscópicas, tais como padrões histológicos e critérios citológicos.

Por sua simplicidade, apenas 5 casos tiveram que ser excluídos da nossa análise, por falta absoluta de concordância entre os patologistas. Adotamos sempre o critério menor que 5% em relação à estrutura celular predominante, e mesmo assim a dúvida ainda persistiu. CARNEIRO et al., 1995, no entanto, classificam esses tumores como glandular sólido ou misto, não levando em conta o padrão celular e sim a característica sólida fibrosante dos mesmos.

Sabemos que a maioria dos carcinomas humanos é primariamente reconhecida como uma massa endurecida em relação ao tecido normal de onde ele é oriundo. E isto é devido principalmente a um aumento de seu estroma colagenoso nesses tumores (NAGAYO, 1993). O CG não foge a essa regra e permanece como a maior causa de morte por doença maligna no mundo inteiro. O manejo, nos pacientes portadores dessa doença, representa um dos maiores desafios para a medicina e apesar dos esforços no sentido de melhores resultados, que só agora se fazem sentir, os índices globais ainda estão muito aquém dos desejados. O diagnóstico tardio desta afecção é a regra predominante em nosso meio, e, infelizmente, não há método fiel e factível que possa detectar a doença ainda nas suas fases iniciais (NAKAMURA et al., 1994).

Quatro mecanismos têm sido reportados para explicar a formação desmoplástica do estroma: 1) aumento causado pelo colapso da matriz preexistente; 2) síntese pelas próprias células neoplásicas; 3) excessiva produção pelas células do hospedeiro e 4) uma combinação de alguns desses fatores (MINAMOTO et al., 1988).

Durante a invasão do câncer, o tecido conjuntivo normal é destruído pelo carcinoma para proceder ao processo de invasão e metastatização. Fischer, em 1946, foi quem primeiro descreveu o envolvimento de atividade proteolítica na dissolução da matriz extracelular pelas células de tumores invasivos. Segundo ele, depois de penetrar na membrana basal, debaixo da camada mucosa, as células cancerosas migram para dentro da matriz submucosa, composta principalmente de colágeno tipo I e III. Atualmente, acredita-se que, durante esse processo, as células cancerosas atravessem os capilares que circundam a membrana basal duas vezes, entrando no vaso próximo à lesão e saindo depois do vaso para alcançar órgãos distantes, onde são formados aglomerados metastáticos (OTANI et al., 1990).

Ao contrário, outros investigadores têm proposto a idéia de que são as células do próprio carcinoma que sintetizam colágeno como um produto incomum de sua expressão gênica. Esse fenômeno é mais ou menos comum na maioria dos tumores, e parece importantíssimo se elucidar e definir melhor as funções desse mecanismo (SAKAKIBARA et al., 1982).

Duas outras teorias têm sido sugeridas para responder aos mecanismos de produção de colágeno no CG principalmente no tipos cirróticos ou fibrosantes: o colágeno seria produzido não só pelas próprias células cancerosas mas também por fibroblastos ativados por estimulação humoral, como o TGF-beta (*transforming growth factor beta*) (OGAWA et al., 1994).

Na nossa avaliação epidemiológica, o adenocarcinoma gástrico acometeu preferencialmente as faixas etárias acima de 60 anos, 37 (52,9%) casos, sendo relatado por diferentes autores como uma doença da 6<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> décadas. AOKI, 1993, atribui a este fato um aumento global na expectativa de vida, bem como no número de pessoas que sobreviveram à tuberculose e outras doenças infecto-contagiosas da primeira metade desse século, e que, portanto, alcançaram uma idade em que o CG poderia se desenvolver.

Sessenta pacientes (85,8%) chegaram para tratamento com perdas ponderais importantes, em torno de 7 Kg, bem como disfagia, 16 (22,8%) casos, representando em sua maioria doença avançada com sinais obstrutivos e de irresssecabilidade. Esse mesmo fato foi observado, aqui em nosso meio, por outros autores, cujo percentual significativo se compunha de doentes inoperáveis (OLIVEIRA, 1995; JUAÇABA et al., 1984; TOMÉ et al., 1980).

Outros dados estudados, como casos de **CG** na família, 8 (11,42%), tabagismo 48 (68,57%), e ingestão alcoólica, 31 (44,29%), representaram uma incidência muito alta em nossos doentes, o que é descrito também por outros autores (AOKI, 1993; COTRAN, 1989; JUAÇABA et al., 1984; FUCHS et al., 1995; CORREA, 1992; BUIATTI et al., 1990; OGAWA et al., 1985; NAKAMURA et al., 1993).

A fim de ser destinado a exame e apreciação, nosso estudo foi lançado em uma direção até então não palmilhada, ou seja, a de estabelecer parâmetros morfométricos da fibrose no **CG**, no sentido de se definirem critérios de diagnóstico em relação à reação fibrótico-desmoplástica. Diferentemente de vários outros autores, que apenas assinalam a fibrose no **CG** de modo subjetivo (esquirroso ou medular) ou classificam a reação desmoplástica como leve, moderada ou intensa, procuramos aqui quantificar, em números, esse evento, para daí retirarmos algumas inferências (AMADORI et al., 1986; BABA et al., 1889; CARNEIRO et al., 1994; CIMERMAN et al., 1994; DAVESSAR et al., 1990; FUCHS et al., 1995; GEBOES et al., 1989; HERMANEK et al., 1993; HORIUCHI et al., 1994; KAMEI et al., 1985; LAUREN, 1991; MARTIN et al., 1994; MICHELASSI et al., 1994; MING, 1977; NAGAYO et al., 1975; NAKAMURA et al., 1992; NIHEI et al., 1989; PALLI et al., 1991; SAKAMOTO et al., 1991 e VITALE et al.; 1990).

Dos 32 casos de **CG** analisados por nós, a maioria era de homens (75%), o que não entra em desacordo com a literatura mundial. As médias das fibroses médias de todos os casos de pacientes com **CG** foi muito superior aos do grupo controle, sendo forte indicativo da intensa reação fibrótico-desmoplástica ocorrendo nesses tumores.

No caso nº 06 (tabela 2, apêndice, p. 101) em um dos campos observados chegamos a contar todos os 25 pontos em cima de fibrose, com uma média de 18,2 pontos, sendo nesse caso um tumor do tipo difuso. Outros, nº 09, 10,12,15,18,23,27,28 e 29, não apresentaram por várias vezes nenhum campo com fibrose, puxando a média das fibroses médias muito para baixo. Isso não é isento de consequências, nem significa que nesses tumores a fibrose não possa ser intensa, mas, por se tratar de um estudo aleatório, naquele campo e especificamente naquele local do campo, o retículo de ponto,

coincidentemente, não caiu precisamente em cima da fibrose. De forma alguma isso representa atecnia contábil.

O antro foi a localização gástrica mais acometida, 46,9% (15), o que corrobora o fato de estarmos em uma região geográfica de média a alta incidência. O tipo intestinal foi o grupo predominante, 19 (59,4%) casos, sendo este tipo de adenocarcinoma gástrico típico das zonas endêmicas (LAUREN et al., 1993, FUCHS et al., 1995; HATTORI, 1996). O difuso, 13 (40,6%) casos, tem aumentado proporcionalmente sua incidência por conta da diminuição da incidência do tipo intestinal nessas zonas endêmicas (FUCHS et al., 1995). A quase completa ausência de linfáticos na mucosa dessa região e seus grandes plexos anastomósticos na submucosa pode também explicar por que a disseminação intramural do CG tem lugar predominantemente dentro da submucosa do antro e permite que o tumor tome forma de linte plástica, onde a submucosa está toda comprometida por tumor debaixo de uma mucosa duodenal intacta (LEHNERT et al., 1985).

Tanto para o antro, quanto para o corpo gástrico, as médias das fibroses médias, 8,07 e 7,94 pontos respectivamente, mostraram que a reação fibrótico-desmoplástica no adenocarcinoma gástrico nessas regiões foi maior que seus respectivos grupos controles. No cárдia, porém, a reação fibrosante foi menor, com médias das fibroses médias de 4,86 pontos, não se identificando, do ponto de vista estatístico, diferenças significativas para um mínimo de significância de 5%, em relação ao seu grupo controle que foi de 5,4 pontos.

Talvez um melhor juízo da importância de nosso estudo se reflita na avaliação morfométrica da fibrose nessas regiões, tanto do antro como do corpo gástrico. No cárдia, por ter sido pequeno o número de casos, não revelou dados, de forma eficaz, para conseguirmos observar diferenças estatísticas significativas em relação ao seu grupo controle. Tal fato, a nosso juízo, não significa que lá também não ocorra intensa reação fibrótico-desmoplástica. Acreditamos que, mesmo nos indivíduos considerados sadios, ou sem uma patologia aparente, e por ser aquela região uma zona de transição entre o estômago e o esôfago, seja o cárдia sede de constantes desequilíbrios entre a acidez do suco gástrico e a alcalinidade das secreções esofágicas. Outra explicação para isso encontra sustentação em bases epidemiológicas já descritas aqui entre nós por outros autores, em que os hábitos alimentares

promovem desequilíbrios intensos e contínuas agressões à mucosa gástrica, mesmo esses indivíduos se comportando como saudáveis (JUAÇABA et al., 1984; TOMÉ et al., 1980 e OLIVEIRA et al., 1995).

Vários autores atribuem um valor maior ao grau de diferenciação tumoral e com nítida clarividência procuram correlacionar esse item com o grau de desmoplasia. Porém, a essa variável, dentro dos critérios de estadiamento isoladamente, não se pode atribuir um valor de prognóstico e de sobrevida tão relevantes (RIBEIRO et al., 1981, CARNEIRO et al.; 1995; PALLI et al., 1991 e FUCHS et al., 1995).

Carcinomas pouco diferenciados e esquirrosos, ou seja, aqueles com intensa reação desmoplástica, são mais freqüentemente encontrados nas mulheres jovens ( 17,6% em nossa série), e tendem a disseminar-se amplamente pela parede gástrica e induzir a metástases peritonais. O prognóstico sempre revela-se significativamente pior nestes casos.

KAMEI et al., 1984, previamente reportaram que o tecido conjuntivo circunvizinho às células tumorais inibe a proliferação de células tumorais e que a fração-razão mitótica do carcinoma gástrico humano era significativamente menor no tipo esquirroso. Estes dados, contudo, são de grande magnitude ao considerar a influência do tecido conjuntivo mesmo incluindo outros tipos de carcinomas que não sejam esquirrosos (IKEDA et al., 1994; INOKUCHI et al., 1976).

Ao analisarmos os tipos difuso e intestinal, região por região, segundo a classificação de Lauren, e esse foi o intento principal do nosso estudo, chegamos à conclusão de que a reação fibrótico-desmoplástica do tipo difuso foi inequivocamente superior ao tipo intestinal. Esse resultado não promoveu dados conflitantes, sendo tal fato já esperado e relatado por vários autores, pois a característica principal do difuso é o seu endurecimento, típico dos tumores esquirrosos (AMADORI et al., 1986; RIBEIRO et al., 1981; NAGAYO et al., 1975 e KAMEI et al., 1985).

Ao aprofundarmos nossas observações, procuramos aferir se essa quantificação da fibrose poderia ser uma variável independente e forte no sentido de classificar os tumores nesses dois grupos (intestinal e difuso). Desde logo, buscamos atribuir um número representado pelas médias das fibroses médias e determinamos os intervalos em que elas poderiam variar.

O intento de se estudar a quantificação fibrótico-desmoplástica do interstício e seu valor prognóstico do **CG** tem sido desde muito tempo um fator proeminente. O tipo esquirroso se caracteriza por extensa fibrose com células tumorais esparsas infiltrando o estroma desmoplástico, e clinicamente tem sempre um pior prognóstico do que qualquer outro tipo de **CG** (NIITSU et al., 1988). Embora esse tipo de **CG** tenha sempre mostrado um pior prognóstico, é difícil determinar o prognóstico de casos esquirrosos em comparação com outros tipos de carcinoma. O tipo de carcinoma fibrosante, por exemplo, tem sido diagnosticado em fases muito avançadas e não tem sido encontrado em pacientes com carcinoma precoce (KAMEI et al., 1984).

No antro encontramos um valor de 3,6 pontos para um “**Ponto de Corte**”. Significa dizer que se um patologista em uma análise encoberta, só soubesse que se tratava de um tumor localizado no antro, ele teria 87% de chance de dizer que se trata de um paciente com **CG**, se a média das fibroses médias (para 5 medidas) fosse superior a esse valor. Portanto, se o indivíduo possuir adenocarcinoma, com que chance o estudo morfométrico da reação fibrótico/desmoplástica iria detectar que ele teria câncer? A resposta seria: 87%.

Por igual raciocínio e analisando os dados observados, no indivíduo sadio, ou sem doença que não seja o adenocarcinoma do estômago, a chance seria de 100% de dar negativo se encontrássemos uma média de fibrose média menor ou igual que 3,6 pontos.

Para uma análise se tornar mais fidedigna, geralmente deve-se buscar um ponto de corte (*cut-off*) ideal, próximo ao ponto de cruzamento das linhas de sensibilidade e especificidade, e com falsos positivos (FP) e falsos negativos (FN) baixos. Para o corpo, encontramos 5,8 pontos de média das fibroses médias como um bom ponto de corte, cuja especificidade é de 100%, porém, fazemos uma ressalva de que a partir de 4,2 pontos já teríamos uma boa especificidade com sensibilidade alta e um nível de FP e FN menor do que para 5,8 pontos.

O comportamento da fibrose média no cárdia não se compara aqui também com as demais regiões. Ficou extremamente difícil se estabelecer um *cut-off* ideal para essa região, devido à presença de um percentual elevado de

falsos positivos, apesar de o percentual de falsos negativos ser extremamente baixo.

Observamos também no cárdia que, em vista da dificuldade da adoção de *cut-off* ideal que gere uma alta sensibilidade e especificidade, poderíamos aqui também adotar um ponto de corte de 5,4 pontos de média das fibroses médias, que seria 100% específico. De forma que, a partir de 5,4 pontos ou superior a isso, nós podemos sugerir que esse indivíduo tem uma boa chance de ser canceroso, sem, no entanto, imprimirmos a mesma segurança que determinamos para as outras regiões.

Para se estabelecer um *cut-off* ideal entre os tipos difuso e intestinal da classificação de Lauren, ou seja, se o patologista tivesse dificuldade em identificar se esse tumor seria intestinal ou difuso, poderia recorrer perfeitamente à análise morfométrica da fibrose e distinguir entre esses dois tipos com um grau de confiabilidade de 95% (NEWBOLO et al., 1989). E isso parece ser uma das pedras fundamentais de nosso estudo.

Esse fato ganha grande importância na execução de um plano terapêutico, através de biópsias endoscópicas, tanto do intestinal quanto do difuso. Sabemos da alta incidência de margens cirúrgicas comprometidas por tumor nos adenocarcinomas do tipo difuso, bem como da insuficiência de material retirado das biópsias endoscópicas. Poderíamos adequar pre-operatoriamente um melhor tratamento para esses doentes, com a execução de cirurgias com margens mais amplas e linfadenectomia mais radicais para o tipo difuso.

Convém lembrar que o difuso, quase sempre caracterizado por estroma colagenoso abundante e células tumorais do tipo anaplásicas, freqüentemente é seguido de pobre prognóstico. O aumento do estroma colagenoso no tecido canceroso tem sido ainda um problema controverso. A conclusão presente mais relevante é a de que, num mecanismo de defesa, os fibroblastos normais são estimulados para formar um estroma colagenoso para prevenir a invasão tumoral (SAKAMOTO et al., 1991).

Por outro lado, o grau de reação fibrótica, segundo alguns autores, pode não encontrar nenhuma correlação com a média de sobrevida para 5 anos, ou comprometimento das margens cirúrgicas. INOKUCHI et al., 1989, porém, mostraram que a reação fibrótica tanto no tumor quanto na metástase são

importantes. Outros relatam conceitos ainda mais conflitantes, em que tumores com intensa reação celular estromal normalmente têm melhor prognóstico para 5 anos (40,4%) do que aqueles com moderada (25,0%) e pouca reação estromal (20,5%) (GEBOES et al., 1989; SHACHENMAYR et al., 1979).

Na análise de nossos dados, para o antro, o câncer do tipo intestinal seria aquele em que a média das fibroses médias estivesse dentro do intervalo de 3,6 a 11,12 pontos, e o difuso, com grande probabilidade, de 11,12 em diante. Já no corpo, seria intestinal se encontrássemos a média das fibroses médias dentro do intervalo de 2,0 a 8,16 pontos, isso no retículo de pontos para 5 medições, e difuso a partir de 8,16 pontos.

No cárdo, no entanto, não se pode adotar um *cut-off* em relação ao tipo intestinal e difuso, devido ao pequeno número de casos. Com isso, poderíamos estar analisando vórtices parasitas, que variaram de 0,0 pontos de média de fibrose média até 15,45 pontos, nos levando resultados não fidedignos. Talvez em um outro estudo aleatório, que contenha uma maior quantidade de cânceres situados nessa região, essa dúvida venha ser dirimida.

Um diagnóstico histopatológico é sempre dependente de uma impressão subjetiva do patologista, e existe sempre a possibilidade de um erro na classificação ou um desejo insidioso nas classificações com o decorrer do tempo. Em nosso estudo, todas as secções histológicas foram examinadas “às cegas”, sem o conhecimento do laudo histopatológico prévios por dois e até três patologistas independentes. O alto grau de concordância foi superior a 90% nos diagnósticos, o que indica a viabilidade da classificação de Lauren.

Embora muitos sistemas de classificação possam ser aplicados no CG, não existe nenhuma categorização capaz de suplantar as complexas facetas desse tumor. Pela macroscopia e endoscopia, a classificação de Borrmann e a japonesa para o CG precoce são ótimas, mesmo sabendo-se que o valor da tipificação histológica pode até ser limitada em muitos cânceres pela heterogeneidade ou diferenciação multi-direcional. Para estadiamento, a nova classificação da UICC (Union International contra lo Cancro), de 1987, junto com a categorização japonesa, no cômputo geral, pode predizer com grande acurácia o prognóstico do carcinoma gástrico. Com tudo isso a de Lauren ainda preenche plenamente seus propósitos (BORCHARD, 1990).

Parece irônico que a nossa compreensão sobre a história natural do CG esteja aumentando consideravelmente, ao mesmo tempo que o impacto da doença em certas populações também. A função do patologista, bem como a do cirurgião na abordagem do tratamento do CG, não se deve limitar somente ao estabelecimento de diagnóstico histopatológico. Tanto o patologista quanto o cirurgião devem também sugerir procedimentos na detecção dos cânceres precoces, no pronto manuseio das peças cirúrgicas, bem como no tratamento cirúrgico apropriado.

## 6. CONCLUSÕES

**Do nosso estudo foi possível retirar as seguintes inferências:**

- 1) A reação fibrótico-desmoplástica no adenocarcinoma gástrico do antro ( $p=0,000$ ) e corpo ( $p=0,001$ ) foi superior aos seus respectivos grupos controles. No cárдia, porém, não houve, na amostra estudada, diferenças significativas em relação ao seu grupo-controle ( $p=0,179$ ).
- 2) Segundo a classificação de Lauren a reação fibrótico-desmoplástica geral do tipo difuso foi maior do que o tipo intestinal para um nível de significância de 5% (teste de igualdade das médias,  $p= 0,000$ , e teste de igualdade das variâncias,  $p= 0,054$ ).
- 3) No adenocarcinoma gástrico do tipo difuso a reação fibrótico-desmoplástica no antro ( $p= 0,000$ ) e corpo ( $p= 0,027$ ) foi superior ao do tipo intestinal. No cárдia, devido ao pequeno número de casos, não houve diferença significativa entre os tipos intestinal e difuso ( $p= 0,215$ ).
- 4) A adoção de Pontos de Corte (*Cut-Off*) para a avaliação do grau de reação fibrótico-desmopástica do adenocarcinoma gástrico mostrou ser uma variável importante na distinção entre os tipos intestinal e difuso da classificação de Lauren e consequentemente propiciando um melhor planejamento cirúrgico-terapêutico.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR 6023**. Rio de Janeiro, 1990.

AOKI, K. End results of surgical treatment of gastric adenocarcinoma: american experience. In: NISHI, M. et al. (Eds.). **Gastric Cancer**. Tokyo:Springer-Verlag, 1993. pt. 1, p. 2-15.

AOKINS, R.B., SCOTT,W.W., SAWYERS, J.L. Gastrointestinal lymphoma and sarcoma. **Ann. Surg.**, v. 205, n.6, p. 625-633,June 1987.

AHERNE, W. Quantitative methods in histogy. **J. Med. Lab. Technol.**,v.27,p. 160-170. Apr. 1970.

AMADORI, D., PALLI, D., PADOVANI, F., FALCINI, F., BUIATTI, E.,SARAGONI, A., RAVAIOLI, A. Gastric cancer: histopathologic, patterns according to Lauren's. Classification in a high-risk area and distribution by residence. **Tumori**, v. 72, n. 5, p. 481-486, Oct. 1986.

ANTONIOLI, D.A., GOLDMAN, H. Changes in location and type of gastric adenocarcinoma. **Cancer**, v. 50, n. 4, p. 775-781, Aug. 1982.

ARETXBALA, X., YONEMURA, Y., SUGIYAMA, K., HIROSE, N., KUMAKI, T., FUSHIDA, S., MIWA, K., MIYAZAKI, I. Gastric cancer heterogeneity. **Cancer**, v. 63, n. 4, p. 791-798, Feb. 1989.

BABA, H., KORENAGA, D., OKAMURA, T., SAITO, A., SUGIMACHI, K. Prognosticfactors in gastric cancer with serosal invasion. Univariate and multivariate analyses. **Arch. Surg.**, v. 124, n. 9, p.1061-1064, Sept. 1989.

BORCHARD, F. Classification of gastric carcinoma. **Hepatogastroenterology**, v. 37, n.2, p. 223-232, Apr. 1990.

BORDI, C., FALCHETTI, A., BUFFA, R., AZZONI, C., D'ADDA, T., CARUANA, P., RINDI, G., BRANDI, M.L. Production of basic fibroblast growth factor by astic carcinoid tumors and their putative cells of origin. **Hum. Pathol.**, v. 25, n. 2, p. 175-180, Feb. 1994.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria Nacioanl de Assistência à Saúde, Instituto Nacional do Câncer, Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Pro-Oncos. *Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 1995. p.152.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde, Secretaria Nacioanl de Assistência à Saúde, Instituto Nacional do Câncer, Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Pro/Oncos. *Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 1997, p.11.

BUIATTI, E., PALLI, D., DECARLI, A. A case-control study of gastri câncer and diet in Italy. Association with nutrients. *Int. J. Cancer*, v. 45, p. 986-901, Sep. 1990.

CANDEL, A., GREEN, L., CASTELLI, M., ABRAHAM, K., ARANHA, G., GATTUSO, P. Flow cytometry as a predictor in gastric linitis plastica. *J. Surg. Oncol.*, v. 56, n. 233-235, Aug. 1994.

CARNEIRO, F., AMADO, M., DAVID, L., CLAUSEN, H., SOBRINHO-SIMÕES, M. Glycosylation featrures of gastric carcinoma initiation and progression. A review with emphasis on simple mucin-type carbohydrates and histo-blood group antigens of the Lewis system. *Eur. J. Cancer Prev.*, v.3, suppl. 2, p. 39-46, Dec. 1994.

CARNEIRO, F., SEIXAS, M., SOBRINHO-SIMÕES, M. New elements for an updated classification of the carcinomas of the stomach. *Pathol. Res. Pract.*, v. 191, n. 6, p. 571-584, July 1995.

CARUSO, R.A., SPECIALE, G., INFERRERA, C. Neutrophil interaction with tumor cells in small early gastric cancer: Ultrastructural observations. *Histol. Histopathol.*, v. 9, n. 2, p. 295-303, Apr. 1994.

CIMERMAN, M., REPSE, S., JELENEC, F., OMEJC, M., BITENC, M., LAMOVEC, J. Comparison of Lauren's, Ming's and Who histological classification of gastric cancer as a prognostic factor for operated pacientes. *Int. Surg.*, v. 79, n. 1, p. 27-32, Jan./Mar. 1994.

COHEN, D.H., MOOSSA, A.R. Tumors of the stomach. In: \_\_\_\_\_. *Comprehensive textbook of oncology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1986. sec. 18, p.1025-1041.

- CONSTÂNCIA, M., SERUCA, R., CARNEIRO, F., SILVA, F., CASTEDO, S. Retinoblastoma gene structure and product expression in human gastric carcinomas. *Br. J. Cancer*, v. 70, n. 5, p. 1018-1024, 1994.
- CORREA, P. The epidemiology of gastric cancer. *World J. Surg.*, v. 15, n. 2, p. 228-234, Mar./Apr. 1991.
- CORREA, P. Human gastric carcinogenesis: a multi step and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer. Epidemiology and prevention. *Cancer Res.*, v. 52, n. 24, p. 6735-6740, Dec. 1992.
- COTRAN, R.S., KUMAR, V., ROBBINS, S.L. Neoplasias. In: \_\_\_\_\_. *Robbins pathologic basis of disease*. 4. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1989. cap. 6, p. 239-305.
- COTRAN, R.S., KUMAR, V., ROBBINS, S.L. The gastrointestinal tract. Stomach. In: \_\_\_\_\_. *Robbins pathologic basis of disease*. 4. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1989. cap. 18, p. 838-860.
- CRAAMEN, M. E., BLOK, P., DEXXER, W., TYTGAL, G.N.J. Helicobacter pylori and early gastric cancer. *Gut*, v. 35, n. 10, p. 1372-1374, Oct. 1994.
- DAVESSAR, K., PEZZULLO, S., KESSIMIAN, N., HALE, J.H., JAUREGUI, H.O. Gastric adenocarcinoma: prognostic significance of several pathologic parameters and histologic classifications. *Hum. Pathol.*, v. 21, n. 3, p. 325-332, Mar. 1990.
- DAVID, L., NESLAND, J.M., HOLM, R., SOBRINHO-SIMÕES, M. Expression of laminin, collagen IV, fibronectin, and type IV collagenase in gastric carcinoma. An immunohistochemical study of 87 patients. *Cancer*, v. 73, n. 3, p. 518-527, Feb. 1994.
- DAYAL, Y.; DeLELLIS, R. The gastrointestinal Tract. In: \_\_\_\_\_. *Robbins pathologic basis of disease*. 4. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1989. cap. 18, p. 838-860.
- EPI INFO versão 5.01b. Sistema de processamento de texto, banco de dados e estatística para epidemiologia em microcomputadores. *US Department of Health and Human Services*. Public Health Services.

FIOCCA, R., VILLANI, L., TENTI, P., SOLCIA, E. CORNAGGIA, M., FRIGERIO, B., CAPELLA, C. Characterization of four main cell types in gastric cancer: foveolar, mucopeptic, intestinal columnar and goblet cells. An histopathologic, histochemical and ultrastructural study of "early" and "advanced" tumors. *Pathol. Res. Pract.*, v. 182, n. 3, p. 308-325, June 1987.

FLECK, J., ROTH, B., SLEDGE Jr., G. Fatores de crescimento tumorais. In: FLECK, J. *Câncer: integração clínico-biológica*. Rio de Janeiro: Medsi, 1992. cap. 3, p. 23-34.

FUCHS, C., MAYER, R.J. Gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, v. 333, n. 1, p. 32-41, July 1995.

GABBERT, H.E., MEIER, S., GERHARZ, C.D., HOMMEL, G. Tumor-cell dissociation at the invasion front a new prognostic parameter in gastric cancer patients. *Int. J. Cancer*, v. 50, n. 2, p. 202-207, Jan. 1992.

GEBOES, K., BOGOMOLETZ, W. V., VANDERSTEEN, K. Gastric cancer: The pathologist's role. *Hepatogastroenterology*, v. 36, n. 5, p. 387-392, Oct. 1989.

GRIGIONI, W.F., D'ERRICO, A., FORTUNATO, C., FIORENTINO, M., MANCINI, A.M., STETLE-STEVENSON, W.G., SOBEL, M.E., LIOTTA, L.A., ONISTO, M., GARBISA, S. Prognosis of gastric carcinoma revealed by interactions between tumor cells and basement membrane. *Mod. Pathol.*, v. 7, n. 2, p. 220-225, Fev. 1994.

HAOT, J., MICHEL, P. Classification anatomo-pathologique des tumeurs gastriques. *Acta Gastroenterol. Belg.*, v. 52, n. 3-4, p. 340-352, May/Aug. 1989.

HATTORI, T. Development of adenocarcinoma in the stomach. *Cancer*, v. 57, p. 1528-1534, 1986.

\_\_\_\_\_. DNA ploidy pattern and cell kinetics. In: NISHI, M. et al. (Eds.). *Gastric cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993. pt. 4, p. 184-195.

HAUGSTVEDT,T.K., VISTE, A., EIDE. G.E., MAARTMANN-MOE, H., MYKING, A., SOREIDE, O. Is Lauren's histopathological classification of importance in patients with stomach cancer? A national experience. Norwegian stomach cancer trial. *Eur. J. Surg. Oncol.*, v. 18, n. 2, p. 124-130, Apr. 1992.

HERMANEK, P., WITTEKIND, C. Histological typing and grading of gastric carcinomas. In: NISHI, M. et al. (eds.). *Gastric cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993. pt. 3, p. 40-52.

HIROTA, T., ITABASHI, M., SUZUKI, K., YOSHIDA, S. Clinicopathological study of minute and small early gastric cancer: histogenesis of gastric cancer. *Prog. Clin. Biol. Res.*, v. 15, p. 1-19, 1983.

HIROTA, T., MING, S. C., ITABASHI, M. Pathology of early gastric cancer. In: NISHI, M. et al. (eds.). *Gastric cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993. p. 66-87.

HISAMICHI, S., FUKAO, A., TSUBONO, Y. Evaluation of mass screening for stomach cancer. In: NISHI, M. et al. (Eds.). *Gastric cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993. p. 16-25.

HORIUCHI, K., MISHIMA, K., OHSAWA, M., AOZASA, K. Carcinoma of stomach and breast with lymphoid stroma: localization of Epstein-Barr virus. *J. Clin. Pathol.*, v. 47, n. 6, p. 538-540, 1994.

ICHIKAWA, H. X-ray diagnosis of early gastric cancer. In: NISHI, M. et al. (Eds.). *Gastric cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993, p. 232-245.

IKEDA, Y., MORI, M., KAMAKURA, T., HARAGUCHI, Y., SAKU, M., SUGIMACHI, K. Increase incidence of undifferentiated type of gastric cancer with early gastric cancer and 1245 with advanced gastric cancer. *Cancer*, 73, n.10, p. 2459-2463, May 1994.

INOKUCHI, K., INUTSUKA, S., FURUSAWA, M., SOEJIMA, K., IKEDA, T. Stromal reaction around tumor and metastasis and prognosis after curative gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Cancer*, 20, n.11, p.1924-1929, Nov. 1976.

JUAÇABA, H.G., ANDRADE, A.C.F., MACEDO, J.E., TEIXEIRA, C.E., MUNIZ, E.L. Câncer gástrico. Estudo de 177 casos. *Rev. Med. Univ. Fed. Ceará*, v. 17, n. 1/2, p. 11-14, 1977.

JUAÇABA, H., FROTA, G.M., LIMA, J.M., SILVA, I.C., SAMPAIO, J.B. Gastric cancer in Fortaleza, Brazil. A study of 242 cases. *Rev. Med. Univ. Fed. Ceará*, Fortaleza, v. 24, n. 1, p. 3-9, 1984.

JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. Tecido conjuntivo. In: \_\_\_\_\_. *Histologia Básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. cap. 15, p. 69-93.

\_\_\_\_\_. J. Tubo digestivo. In: \_\_\_\_\_. *Histologia Básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. cap. 15, p. 242-267.

KAMEI, H. Relationship between interstitia and prognosis of gastric carcinoma. *Nagoya J. Med. Sci.*, v. 47, p. 51-56, Jan. 1984.

KAMEI, H., WATANABE, T., TERABE, K., KOGIMA, T., KONOO, T. Study of stroma in scirrous gastric carcinoma. *Nagoya J. Med. Sci.*, v. 47, n. 172, p. 23-24, Jan 1985.

KAWASIMI, H., MAKINO, M., TAKEBA, C., YASHI, M., YURUGI, E., OKAMOTO, T., KIMURA, O., NISHIDO, H., KAIBARA, N., KOGA, S. Prognostic significance of lymph vessel involvement in gastric cancer. *J. Surg. Oncol.*, v. 36, n. 1, p. 32-35, Sept. 1987.

KENNEDY, B.J. Staging of gastric cancer. In: NISHI, M. et al. (Eds.). *Gastric cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993. pt. 3, p. 102-111.

KIM, J.K. Results of surgery on 6589 gastric cancer patients indicating immunochesurgery as being the best multimodality treatment for advanced gastric cancer. In: NISHI, M. et al. (Eds.). *Gastric cancer*. Tokyo: pringer-Verlag, 1993. pt. 6, p.358-377.

KIM, J.K., KNOW, O.J., OH, S.T., YANG, H.K. Results of surgery. 6519 gastric cancer patients and immunochemo surgery as the best treatment of advanced gastric cancer. *Ann. Surg.*, v. 216, n. 3, p.269-278, Sept. 1992.

KOLBJORNSEN, O., PRESS, C.M., LANDSVERK, T. Gastropathies in the Lundehund I gastritis and gastric neoplsia associated with intestinal lymphangiectasia. *APMIS*, v. 102, n. 9, p. 647-661, Sept. 1994.

KOLODZIEJCZYK, P., YAO, T., OYA, M., NAKAMURA, S., UTSUNOMIYA, T., ISHIKAWA, T., TSENEYOSHI, M. Long-term follow-up study of patients with gastric adenomas with malignant transformation. An immunohistochemical and histochemical analysis. *Cancer*, v. 74, n. 11, p. 2896-2907, Dec. 1994.

KORENAGA, D., HARAGUCHI, M., OKAMURA, T., BABA, H., SAITO, A. SUGIMUCHI, K. DNA ploidy and tumor invasion in human gastric cancer. Histophalologic differentiation. *Arch. Surg.*, v. 124, n. 3, p. 314-318, Mar. 1989.

LAURÉN, P.A. Histogenesis of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, n. 180, p. 160-164, May 1991.

LAURÉN, P.A., NEVALAINEN, T.J. 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, p. 2926-2933, May 1993.

LEHNERT, T., ERLANDSON, R.A., DECOSSSE, J.J. Lymph and blood capillaries of the human gastric mucosa. *Gastroenterology*, v. 89, n. 5, p. 939-950, Nov. 1985.

LISTROM, M.B., FENOGLIO-PREISER, C.M. Lymphatic distribution of the stomach in normal inflammatory, hiperplastic, and neoplastic tissue. *Gastroenterology*, v. 93, n. 3, p. 506-514, Sept. 1987.

LUNDEGARDH, G., LINDGREN, A., ROHUL, A., NYREN, O., HANSSON, L.E., BERGSTROM, R., ADAMI, H.O. Intestinal and difuse types of gastric cancer: secular trends in Sweden since 1951. *Br. J. Cancer*, v. 64, n. 6, p. 1182-1186, Dec. 1991.

MAEHARA, Y., MORIGUCHI, S., KAKEJI, Y., ORITA, H., HARAGUCHI, M., KORENAGA, D., SUGIMACHI, K. Prognostic fators in adenocarcinoma in the upper one-third of the stomach. *Surg. Gynecol. Obstet.*, v. 173, n. 3, p. 223-226, Sept. 1991.

MAEHARA, Y., OSHIRO, T., ADACHI, Y., OHNO, S., AKAZAWA, K., SUGIMACHI, K.  
Growth pattern and prognosis of gastric cancer invading the subserosa. *J. Surg. Oncol.*, v. 55, n. 4, p. 203-208, Apr. 1994.

MARTIN, I.G., DIXON, M.F., SUE-LING, H., AXON, A.T., JOHNSTON, D. Goseki  
histological grading of gastric cancer is an important predictor of outcome. *Gut*, v.  
35, n. 6, p. 758-763, June 1994.

MARUYAMA, K., OKABAYASHI, K., KINOSHITA, T. Progress in gastric cancer in  
Japan and its limits of radicality. *World J. Surg.*, v.11, n. 4, p. 418-425, Aug. 1987.

MARUYAMA, K., SASAKO, M., KINOSHITA, T., OKAJIMA, K. Effectiveness of  
systematic lymph node dissection in gastric cancer surgery. In: NISHI, M. et al.  
(Eds.). *Gastric Cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993. pt. 6, p. 293-305.

MASUDA, A., KASAJIMA, T. Morphometrical analyses of cystadeno-lymphoma  
(Warthin's tumor). Subclassification and characterization of the lymphoid stroma in  
comparison with gastric lymphoid follicles. *Pathol. Res. Pract.*, v. 190, n. 5, p. 457-  
465, May 1994.

MICHELASSI, F., TAKANISHI, D.M.Jr., PANTALONE, D., HART, J., CHAPPEL, R.,  
BLOCK, G.E. Analysis of clinicopathologic prognostic features in patients gastric  
adenocarcinoma. *Surgery*, v. 116, n. 4, p. 804-810, Oct. 1994.

MINAMOTO, T., OOI, A., OKADA, Y., MAI, M., NAGAI, Y., NAKANISHI, I. Dermoplastic  
reaction of gastric carcinoma: a light and electron microscopic immunohistochemical  
analysis using collagen type-specific antibodies. *Hum. Pathol.*, v. 19, n. 7, p. 815-  
821, July 1988.

MISHIMA, Y., HIRAYAMA, R. The role of lymph node surgery in gastric cancer. *World  
J. Surg.*, v. 11, n. 4, p. 406-411, Aug. 1987.

mitsufuji, S., TSUCHIHASHI, Y., KODAMA, T. Histogenesis of hyperplastic polyps of  
the stomach in terms of cellular proliferation. *J. Gastroenterol.*, v. 29, n. 5, p. 559-  
568, Oct. 1994.

- MURAKAMI, S., SATOMI, A., ISHIDA, K., MURAI, H., MATSUKI, M., HASHIMOTO, T. Serum-soluble interleukin-2 receptor concentrations in patientes with gastric cancer. *Cancer*, v. 74, n. 10, p. 2745-2748, Nov. 1994.
- MURAYAMA, H., KIKUCHI, M., ENJOJI, M., MORITA, N., HARAGUCHI, Y. Changes in gastric mucosa that antdate gastriccarcinoma. *Cancer*, v. 66, n. 9, p. 2017-2026, Nov. 1990.
- NAGAYO, T. Classification of gastric carcinoma. In: NISHI, M. et al. (Eds.). *Gastric cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993. p. 53-65.
- \_\_\_\_\_. T. Microscopical cancer of the stomach: a study on histogenesis of gastric carcinoma. *Int J Cancer*, v. 16, p.52-60, 1975.
- NAITO, Y., KIND, I., HORIUCHI, K., FUJIMOTO, D. Promotion of collageno production by human fibroblasts with gastric cancer cells in vitro. *Virchows Arch. B. Cell Pathol.*, v. 46, p. 145-154, 1984.
- NAKAMURA, S., UEKI, T., YAO, T., UYEYAMA, T., TSUNEYOSHI, M. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma. Special reference to its detectionby the polymerase chian reaction and in situ hybridization in 99 tumors, including a morphologic analysis. *Cancer*, v. 73, n. 9, p. 2239-2249, May 1994.
- NAKAMURA, K., UYEYAMA, T., YAO, T., XUAN, Z.X., AMBER, K., ADACHI, Y., YAKEISHI, Y., MATSUKUMA, A., ENJOJI, M. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10.000 patientes who underwent primary gasterctomy. *Cancer*, V. 70, n. 5, p. 1030-1037, Sept. 1992.
- NAKAMURA, K. Histogenesis of gastric carcinoma and its clinicopathological significance. In: NISHI, M. et al (Eds). *Gastric cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993, pt. 6, p. 112-132.
- NEWBOLO, K.M. Intestinal-type gastric carcinoma and colonic carcinoma: a common pathogenesis? *Lancet*, v. 1, n. 8630, n. 131- 133, Jan. 1989.

NIHEI, Z., HIRAYAMA, R., SAKAMOTO, M., MISHIMA, Y. Histologic features of gastric cancer in relation to patterns of spread. *Acta Chir. Scand.*, v. 155, n. 1, p.43-46, Jan. 1989.

NIITSU, Y., ITO, N., KOHDA, K., OWADA, M., MORITA, K., SATO. S., WATANABE, N., KOHGO, Y., URUSHIZAKI, I. Immunohistochemical identification of type I procollagen in tumor cells of scirrhous adenocarcinoma of the stomach. *Br. J. Cancer*, v. 57, n. 1, p. 79-82, Jan. 1988.

NOGUCHI, Y. Blood vessel invasion in gastric carcinoma. *Surgery*, v. 107, n. 2, p. 104-148, Feb. 1990.

OKAJIMA, K., ISOZAKI, H. Princiles of surgical treatment. In: NISHI, M. et al. (Eds.). *Gastric cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993. pt. 6. p.280-292.

OGAWA, K., NARAITAKA, Y., KATSUBE, T., OHTANI, Y., YAGAWA, H., KAJIWARA, T. Clinical studies of type-I pro- collagen carboxy terminal peptide in serum of patients with gastric cancer: comparison with CEA and CA 19-9. *J. Gastroenterol.*, v. 29, n. 3, p. 250-256, June 1994.

OGAWA, H., KATO, I., TOMMINAGA, S. Family history of cancer among cancer patients. *Jpn. J. Cancer Res*, v. 76, p. 113-118, 1985.

OLIVEIRA, D.A. *Câncer gástrico no Ceará. 25 anos (1970-1995)*. s.n.t. 137 p.

OLIVEIRA, D. A , OLIVEIRA, D.N., BRAGA, D.N.M. *Carcinoma gástrico do tipo difuso em paciente de 16 anos*. Informação verbal.

OTANI,Y. The collagenase and type activities, interstitial collagenase and type-IV collagenase, in human stomach cancer: with special reference to local spreading and lymph node metastasis. *Keio J. Med.*, v. 39, n. 3, p. 159-167, Sept, 1990.

PALLI, D., BIANCHI, S., CIPRIANI, F., DUCA, P., AMOROSI, A., AVELLINI, C., RUSSO, A., SARAGONI, A., TODDE, P., VALDES, E. Reproducibility of histologic classification of gastric cancer. *Br. J. Cancer*, v. 63, n. 5, p. 765-768, May 1991.

- PICARD, O., ROLLAND, Y., POUPON, F.M. Fibroblast-dependent tumorigenicity of cells in nude mice: implication of metastasis. *Cancer Res.* v.46, p. 3290-3294, 1986.
- REMINÉ, W.H. Carcinoma of the stomach. In: \_\_\_\_\_. *Maingot's abdominal operations*. 8. ed. Connecticut: Appleton-Century-Crofts, 1985. cap.37, p.957-985.
- RESTREPO, J.F.P. Cáncer gástrico. *Rev. Latinoam Cir.*, v. 3, n. 2, p. 2-25, Ago. 1994.
- RIBEIRO, M.M., SARMENTO, A., SOBRINHO-SIMÓES, M.A., BASTOS, J. Prognostic significance of Lauren and Ming classifications and others pathologic parameters in gastric carcinoma. *Cancer*, v. 47, n. 4, p.780-784, Feb. 1981.
- ROHDE, H. End results of surgical treatment: german experience. In: NISHI, M. et al. (Eds.). *Gastric cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993 pt.6, p. 349-357.
- ROSAI, J. Gastrointestinal Tract. Stomach. In: \_\_\_\_\_. Ackerman's. *Surgical pathology*. 8. ed., St. Louis, Mosby, 1996. 2 v. v. 1, p. 616-653.
- RUBIO, C.A., KATO, Y., KITAGAWA, T. Frequency of atypical mitosis in gastric mucosa in Japanese patients. *Jpn. J. Cancer Res.*, v. 85, n. 6, p 284-289, 1994.
- SAKAKIBARA, K., SUZUKI, T., MOTOYAMA, T., WATANABE, H., NAGAI, Y. Biosynthesis of an interstitial type of collagen by cloned human gastric carcinoma cells. *Cancer Res.*, v. 42, p. 2019-2027, May 1982.
- SAKAMOTO, J., KITO, T., YAMAMURA, Y., KOJIMA, H., NAKAZATO, H. Importance of the histopathological type of the tumor as a parameter for recurrence and for prognosis of gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, v. 92, p. 1082-1085, Sept. 1991.
- SAWAI, K., TAKAHASHI, T., SUZUKI, H. New trends in surgery for gastric cancer in Japan. *J. Surg. Oncol.* v. 56, n. 4, p. 221-226, Aug. 1994.

- SCHACHENMAYR, W., HAVERKAMP, O. Prognostic significance of stromal reaction in gastric carcinoma. In: Herfath Ch, Sclag P, (Eds). *Gastric cancer*, Berlin, Springer Verlag, 1979. p.182-192.
- SCHULLER, L. Oncogenes. In: FLECK, J. *Câncer: integração clínico-biológica*. Rio de Janeiro: Medsi, 1992. cap. 2, p. 15-21.
- SHENNIB, H., LOOAH, J., KLEIN, H.W., HAMPSON, L.G. Gastric carcinoma: intestinal metaplasia and tumor growth patterns is indicators of prognosis. *Surgery*, v. 100, n. 4, p. 774-780, Oct. 1986.
- SHIU, M.H., KARPEH, M.Jr., BRENNAN, M.F. End results of surgical treatment of gastric adenocarcinoma: american experience. In: NISHI, M. et al (Eds.) *Gastric cancer*. Tokyo, Springer-Verlag, 1993. pt. 6, p. 331-340
- SIEWERT, J.R., BÖTTCHER, K., RODER, J.P., BUSCH, R., HERMANECK, P., MEYER, H.J. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br. J. Surg.*, v. 80, n. 8, p. 1015-1018, Aug. 1993.
- SILVA, M.G.C. *Câncer em Fortaleza*: morbidade e mortalidade no período 1978-1980. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. Fortaleza: Secretaria de Cultura e Desporto, 1982.
- SOBUE, M., TAKEUCHI, J., TSUKIDATE, K., TOIDA, M., AKAO, S., FUKATSU, T., NAGASAKA, T., NAKASHIMA, N. Accumulation of basement membrane components in interface between gastric carcinoma cells and fibroblasts in vitro. *Br. J. Cancer*, v. 54, n. 4, p. 699-704, Oct. 1986.
- STEMMER-MANN, G.N. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report. *Cancer*, v. 74, n. 2, p. 556-564, July 1994.
- SUGIMURA, T. Experimental gastric câncer. In: Nishi, M. et al. (Eds.). *Gastric cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993. pt. 2, p. 28-37.
- TAHARA, E., YOKOZAKI, H., YASUI, W. Growth factors in gastric cancer. In: NISHI, M. et al. (Eds.). *Gastric cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993. pt. 4, p. 209-217.

TAKANO, Y., KATO, Y., SUGANO, H. Epstein-Barr-virus-associated medullary carcinomas with lymphoid infiltration of the stomach. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, v.120, n. 5, p. 303-308, 1994.

TAKEMURA, K., HIROKAWA, K., INAGAKI, M., TSUJIMURA, K., ESAKI, Y., MISHIMA, Y. Expression on vimentin in gastric cancer, a possible indicator for prognosis. *Pathology*, v. 62, n. 3, p. 149-154, 1994.

TAKI, K., KOWABARA, N. Studies on histogenesis of the gastric carcinoma using minute cancers. *Path. Res. Pract.*, v. 172, p. 176-190, July 1981.

TIESO HERREROS, A., FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ, L., TEJERO CEBRAIN, E. Prognostic significance of histological type in gastric carcinoma with invasion confined to the stomach wall. *Br. J. Surg.*, v. 81, N. 4, p. 626-627, Apr. 1994.

TIITTA, O., SIPPONEN, P., GOULD, V., VIRTANEN, I. Tereasin expression in inflammatory displastic and neoplastic lesions of the human stomach. *Virchows Arch.*, v. 425, n. 4, p. 369-374, 1994.

TOMÉ,G.S., OLIVEIRA, D.A. Aspectos anatomo-patológicos e clínicos do câncer gástrico no Ceará. *Rev. Med. Univ. Fed. Ceará*, v.20, n. 112, p. 13-19, 1980.

VENEGAS, L.F., FLECK, J. A biologia das metásteses. In: FLECK, J. *Câncer: integração clínico-biológica*. Rio de Janeiro: Medsi, 1992.cap. 5, p. 51-68.

VENOOK, A., GOODNIGHT, J., SMITH, N.G., TAYLOR, C., GILDEN, R., FIGLIN, R.A. Practice guidelines for gastric cancer. *Cancer J. Sci. Am.*, v.2, n 3A suppl., p. 545-552, May/June 1996.

VISTE, A., EIDE, G.E., HALVORSEN, K., MAARTMANN, H., SOREIDE, O. The prognostic value of Lauren's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.*, v. 12, p. 135-141, 1986.

VITALE, M., CODA, A., COMOGlio, S. Possibili correzioni pra la morfologia istopatologica e la prognosi nel carcinoma gastrico. *Minerva Med.*, v.81, n. 11, p. 801-805, Nov. 1990.

WANGESTEEN, O., WANGESTEEN, S. História da cirurgia gástrica: um pouco dos seus primórdios e do passado mais recente. In: \_\_\_\_\_. *Cirurgia do estômago e do duodeno*. 3. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1982. cap. 1, p. 3-36.

WALDUM, H.L., BRENNER, E. Classifications of gastric carcinomas. *Hum. Pathol.*, v. 24, n. 1, p. 114-115, Jan. 1993.

WEBER, D.M., DIMOPOULOS, M.A., ANANDU, D.P., PUGH, W.C., STEINBACH, G. Regression of gastric lymphoma of mucosa. Associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for Helicobacter Pylori. *Gastroenterology*, v. 107, n. 6, p. 1835-1838, Dec. 1994.

WRIGHT, P.A., QUIRKE, P., ATTANOOS, R., WILLIAMS, G.T. Molecular pathology and prospects. *Hum. Pathol.*, v. 23, n. 8, p. 848-859, Aug. 1992.

YAMAMOTO, R., IISHI, H., TATSUTA, M., NAKAMURA, H., TERADA, N., KOMATU, K., MATSUSAKA, T. Enhancement of mucus accumulation in a human gastric scirrhous carcinoma cell line (KATO-III) by fibroblast-tumor cell interaction. *Virchows Arch.* v. 59, p. 1005-1010, 1987.

YAMAZAKI, H., OSHIMA, A., MURAKAMI, R., ENDO, S., UBUKATA, T. Long-term follow-up study of patients with gastric cancer detected by mass screening. *Cancer*, v. 63, n. 4, p. 613-617, Feb. 1989.

YASHIRO, M., CHUNG, Y.S., SOWA, M. Role of orthotopic fibroblasts in the development of scirrhous gastric carcinoma. *Jpn. J. Cancer Res.*, v. 85, n. 9, p. 883-886, Sept. 1994.

YOSHIDA, S., YAMAGUCHI, H., SAITO, D., KIDO, M. Endoscopic Diagnosis: latest trends. In: NISHI, M. et al. (Eds.). *Gastric Cancer*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993, pt.5, p.246-262.

## APÊNDICE

**Tabela-1.** Registro dos prontuários de pacientes com câncer gástrico, acervo do Departamento de Patologia e Medicina Legal HC e IJF - ano 1992-1996.

Total: 137 casos

Ano	1992	1993	1994	1994	1995	1996
	1049/92	97/93	555/94	4398/94	1019/95	294/96
	584/92	454/93	624/94	4510/94	222/95	957/96
	753/92	885/93	906/94	7548/94	772/95	576/96
	934/92	809/93	1007/94	4732/94	022/95	1361/96
	8040/92	2774/93	1054/94	5315/94	147/95	1311/96(IJF)
	590/92	7496/93	1194/94	6844/94	2399/95	4099/96(IJF)
	1595/92	4966/93	1195/94	6893/94	1299/95	
	1092/92	7050/93	1309/94	6953/94	8960/95	
	8089/92	7657/93	1375/94	7052/94	8468/95	
	7784/92	7081/93	1379/94	7068/94	2755/95	
	7634/92	6327/93	1513/94	4159/94	2254/95	
	7659/92	2652/93	1516/94	6684/94	1223/95	
	651/92	4741/93	1818/94	6796/94	2457/95	
	7551/92	961/93	1963/94	6444/94	4174/95	
	8148/92	052/93	2771/94	6169/94	4392/95	
	8534/92	1429/93	2832/94	5726/94	3688/95	
	8164/92	2362/93	2835/94	5757/94	4551/95	
	2985/92	4300/93	3070/94	5803/94	5561/95	
	1955/92	4559/93	3219/94	5878/94	5836/95	
	4437/92	2648/93	3792/94	8468/94	7883/95	
		924/93	3892/94	8523/94	2583/95	
		513/93	3941/94	8537/94	2343/95	
		1197/93	3944/94	8762/94	2503/95	
		155/93	4180/94	8162/94	8861/95	
		454/93	7615/94	8179/94	1652/95	
			7658/94	7243/94	7963/95	
			7771/94	7441/94	2543/95	
			7226/94		8861/95	
					1652/95	
					7963/95	
					2254/95	
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>28</b>	<b>27</b>	<b>31</b>	<b>6</b>

**Tabela-2.** Pacientes que fizeram parte do questionário clínico e anátomo- patológico após, obedecerem os critérios de exclusão

Caso n°	Registro	Pronfuário	Pacientes	Idade/anos	Sexo	Cor	Procedência	Fibra média
01	097/93	394.957	A.I.B.	75	Masc.	Pd	Capital	1+8+7+2+8=5,2
02	147/95	199.069	J.F.L.	54	Masc.	Pd	Interior	11+8+10+14+13=11,2
03	022/95	419.888	F.M.F.	81	Masc.	Pd	Interior	4+6+1+5+4=4,0
04	1311/96	I.J.F	J.A.S.	65	Masc.	Pd	Interior	6+6+5+7+5=5,8
05	2774/93	82.576	M.M.T.	53	Fem.	Pd	Capital	6+16+4+11+7=8,8
06	555/94	409.956	F.O.U.	54	Masc.	Pd	Interior	25+16+23+22+05=18,2
07	3792/94	59042	F.F.O.	80	Fem.	Pd	Interior	2+11+03+2+10=5,6
08	4174/95	429.544	O.F.M.	49	Fem.	Pd	Interior	9+2+12+17+20=12,0
09	1595/95	383.977	C.O.M.	48	Fem.	Pd	Interior	12+4+0+11+4=5,4
10	7548/94	190.192	M.P.S.	50	Masc.	Pd	Capital	5+0+4+1+3=2,6
11	627/94	410.361	J.P.S.	58	Masc.	Pd	Capital	6+1+1+2+1=2,2
12	052/93	167.276	J.A.R.	24	Masc.	Pd	Capital	2+1+1+1+0=1,0
13	2563/95	426.631	F.V.F.	72	Masc.	Pd	Capital	1+1+15+5+6=5,6
14	753/92	382.830	J.J.S.S.	47	Fem.	Pd	Interior	5+8+2+4+8=5,4
15	8861/95	435.731	J.R.O.	88	Masc.	Pd	Interior	2+2+0+0+6=2,0
16	7629/94	408.684	J.A.F.	66	Masc.	Pd	Interior	1+4+6+7+4=4,4
17	1092/92	383.071	M.L.P.S.	39	Fem.	Pd	Interior	10+25+15+25+16=18,2
18	5726/94	418.593	J.L.S.	60	Fem.	Pd	Capital	9+4+22+11+23=13,8
19	651/93	390.713	M.E.S.L.S.	55	Fem.	Pd	Capital	0+25+20+15+7+=13,4
20	584/92	131.193	M.F.B.	53	Masc.	Pd	Capital	18+16+8+2+12=11,2
21	7658/94	421.058	E.A.A.	64	Masc.	Pd	Capital	5+7+12+14+12=10,0
22	6796/94	182.078	M.E.V.R.	55	Masc.	Pd	Capital	10+10+9+10+8=9,4
23	7659/92	393.202	A.A.P.	71	Masc.	Pd	Interior	8+2+4+7+0=4,2
24	5315/94	417.757	H.F.C.	47	Masc.	Pd	Capital	3+4+5+7+2=4,2
25	1049/92	373.035	J.P.A.	68	Masc.	Pd	Interior	4+8+5+8+2=5,4
26	8040/92	388.605	J.P.M.	76	Masc.	Pd	Interior	5+19+1+6+13=8,8
27	1379/94	411.520	P.L.A.	52	Masc.	Pd	Capital	4+8+2+0+3=3,4
28	8960/95	435.730	J.L.B.	62	Masc.	Pd	Interior	25+4+0+2+14=9,0
29	7634/92	392.535	A.A.S.	56	Masc.	Pd	Capital	1+10+9+0+1=4,2
30	8762/94	423.743	L.H.S.	65	Masc.	Pd	Interior	5+7+5+3+1=4,2
31	4099/96	I.J.F	F.A.C.	64	Masc.	Br	Interior	9+17+13+13+8=12,0
32	1019/95	425.156	F.F.N.	74	Masc.	Pd	Capital	10+13+9+5+14=10,2
33	590/92	382.666	A.S.B.	64	Masc.	Br	Interior	
34	2985/92	385.558	R.T.S.	84	Masc.	Pd	Interior	
35	7784/92	393.397	M.I.C.S.	53	Fem.	Pd	Capital	
36	6684/94	414.875	R.F.C.	62	Masc.	Pd	Capital	
37	8179/94	422.188	J.G.N.	54	Masc.	Pd	Interior	

**Tabela-2.** Pacientes que fizeram parte do questionário clínico e anátomo- patológico após, obedecerem os critérios de exclusão. (Continuação)

38	772/95	421.220	I.N.F.	61	Masc.	Pd	Capital
39	1299/95	425.572	M.M.S.	68	Masc.	Pd	Capital
40	8468/95	243.376	F.P.A.	64	Fem.	Pd	Interior
41	222/95	423.678	F.R.B.	59	Masc.	Pd	Interior
42	7883/95	434.373	M.A.A.	66	Fem.	Pd	Capital
43	7081/93	404.679	A.S.C.	68	Masc.	Pd	Capital
44	3971/94	412.314	L.P.A.	51	Masc.	Pd	Interior
45	6893/94	421.051	P.C.S.	63	Masc.	Pd	Capital
46	5878/94	419.249	A.B.F.	45	Masc.	Pd	Capital
47	7615/94	421.846	A.S.O.	68	Masc.	Pd	Capital
48	5280/95	430.612	A.R.M.	52	Masc.	Pd	Interior
49	6844/94	420.552	I.N.	60	Masc.	Pd	Interior
50	1197/93	396.563	J.A.L.	67	Masc.	Pd	Capital
51	4510/94	411.297	R.U.S.	69	Masc.	Pd	Interior
52	2457/95	426.901	J.C.F.	64	Masc.	Pd	Capital
53	2543/95	427.407	C.D.G.	60	Masc.	Pd	Capital
54	1223/95	424.953	C.A.S.	56	Fem.	Pd	Capital
55	4551/95	429.976	J.C.F.	77	Masc.	Pd	Capital
56	1652/95	398.276	M.M.L.	67	Fem.	Pd	Interior
57	2254/95	381.909	C.P.F.	52	Masc.	Br	Interior
58	4392/95	429.747	J.E.L.	31	Masc.	Pd	Capital
59	2503/95	427.392	V.A.S.	45	Masc.	Pd	Capital
60	513/93	395.662	W.G.S.	54	Masc.	Pd	Capital
61	5561/95	431.114	F.P.S.	85	Masc.	Pd	Interior
62	7963/95	382.977	A.M.P.	39	Fem.	Pd	Capital
63	906/94	410.677	F.A.G.F.	46	Masc.	Pd	Capital
64	2755/95	427.681	A.F.J.	70	Masc.	Pd	Capital
65	1652/95	398.276	M.M.L.	67	Masc.	Pd	Interior
66	2362/93	399.241	F.D.S.	57	Masc.	Pd	Interior
67	1963/94	405.574	L.G.F.	73	Masc.	Pd	Capital
68	5886/95	431.103	J.G.C.	56	Masc.	Pd	Interior
69	2399/95	429.191	R.S.P.	65	Fem.	Pd	Interior
70	3688/95	429.912	V.S.B.	58	Masc.	Pd	Capital

**Tabela 3.** Média da fibrose média do grupo controle com respectivos dados epidemiológicos. Fonte: IML

Controle nº	Registro IML	Indivíduo	Idade/an	Sexo	Causa do óbito
01	186/96	I.F.S.	06	Masc.	Ruptura de aneurisma cerebral
02	413/96	R.M.M.	70	Masc.	Atropelamento
03	325/96	M.L.M.	68	Fem.	Enforcamento
04	152/96	I.P.M.	32	Masc.	Edema agudo de pulmão
05	110/96	I.N.P.	52	Masc.	Enforcamento
06	118/96	J.L.S.	32	Masc.	Acidente de moto
07	743/96	F.J.S.	26	Masc.	Acidente de moto
08	145/96	F.C.S.	22	Masc.	Atropelamento
09	203/96	R.N.G.S.	24	Masc.	Homicídio a faca
10	267/96	R.G.A.	58	Fem.	Atropelamento

**Tabela 4.** Medida das médias das fibroses no antro do grupo controle.

Caso nº1	Campo 1	Campo 2	Campo 3	Campo 4	Campo 5	Média
01	2	4	2	0	2	2,0
02	3	3	5	4	3	3,6
03	3	1	1	1	1	1,4
04	3	1	5	3	1	2,6
05	1	5	3	1	3	2,6
06	1	3	4	2	1	2,2
07	1	1	2	2	3	1,8
08	5	2	3	4	5	3,8
09	2	3	1	4	4	2,8
10	1	2	0	3	2	1,6

Média Geral : 2,44

**Tabela 5.** Medida das fibroses médias no corpo dos grupo controle.

Caso nº	Campo 1	Campo 2	Campo 3	Campo 4	Campo 5	Média
01	1	4	4	1	4	2,8
02	1	4	4	1	4	2,8
03	1	1	2	1	1	1,2
04	0	2	2	2	0	1,2
05	3	6	4	3	3	3,8
06	3	3	4	3	0	2,6
07	6	4	5	10	4	5,8
08	1	2	1	3	1	1,6
09	2	6	3	3	7	4,2
10	3	1	1	2	1	1,6

Média Geral: 2,76

**Tabela 6.** Medida das fibroses médias no cárdia no grupo controle.

Caso nº	Campo 1	Campo 2	Campo 3	Campo 4	Campo 5	Média
01	3	4	6	9	3	5,0
02	7	7	7	1	5	5,4
03	2	4	5	2	1	2,8
04	1	2	4	3	3	2,6
05	2	1	2	0	1	1,2
06	7	5	1	2	1	3,2
07	3	2	0	3	2	2,0
08	8	10	4	1	2	5,0
09	6	4	0	8	4	4,4
10	2	1	2	1	1	1,4

Média Geral: 3,3

Fonte: Iml

**Tabela-7.** Distribuição dos pacientes com adenocarcinoma do antro no grupo de casos e do grupo controle em função da fibrose média observada. Ceará - 1992/96.

Fibrose Média	Antro nº de Pacientes	Grupo % acumulado	Controle nº de Pacientes	% acumulado
1,4	-	0,0	2	20,0
2,0	-	0,0	2	40,0
2,2	1	4,3	-	40,0
2,6	1	8,7	4	80,0
3,4	1	13,0	-	80,0
3,6	-	13,0	2	100,0
4,0	1	17,4	-	100,0
4,2	3	30,4	-	100,0
4,4	1	34,8	-	100,0
5,4	2	43,5	-	100,0
5,6	2	52,1	-	100,0
8,8	1	56,5	-	100,0
9,0	1	60,9	-	100,0
10,0	1	65,2	-	100,0
10,2	1	69,6	-	100,0
11,2	2	78,3	-	100,0
12,0	2	87,0	-	100,0
13,8	1	91,3	-	100,0
18,2	2	100,0		100,0

Fonte : HC e IJF

**Tabela 8.** Distribuição pacientes com adenocarcinoma no cárdia do estômago em função da fibrose média observada. Ceará - 1992/96.

Fibrose Média	Nº de Pacientes	%
1,0	1	14,3
2,0	1	14,3
4,2	1	14,3
5,2	1	14,3
5,6	1	14,3
5,8	1	14,3
10,2	1	14,3
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100,00</b>

Fonte : HC e IJF

**Tabela 9.** Distribuição dos pacientes com câncer no antro no grupo de casos e do grupo controle para o antro em função da fibra média observada. Ceará - 1992/96.

Fibrose	Grupo				Controle	
	Classificação de Lauren no Antro					
	Intestinal	Difuso				
	nº pacientes	% acumulado	nº pacientes	% acumulado	nº pacientes	% acumulado
1,4	-	0,0	-	0,0	2	20,0
2,0	-	0,0	-	0,0	2	40,0
2,2	1	6,7	-	0,0	-	40,0
2,6	1	13,3	-	0,0	4	80,0
3,4	1	20,0	-	0,0	-	80,0
3,6	-	20,0	-	0,0	2	100,0
4,0	1	26,7	-	0,0	-	100,0
4,2	2	40,0	1	12,5	-	100,0
4,4	1	46,7	-	12,5	-	100,0
5,4	2	60,0	-	12,5	-	100,0
5,6	2	73,3	-	12,5	-	100,0
8,8	1	80,0	-	12,5	-	100,0
9,0	1	86,7	-	12,5	-	100,0
10,0	1	93,3	-	12,5	-	100,0
10,2	-	93,3	1	25,0	-	100,0
11,2	1	100,0	1	37,5	-	100,0
12,0	-	100,0	2	62,5	-	100,0
13,8	-	100,0	1	75,0	-	100,0
18,2	-	100,0	2	100,0	-	100,0
<b>Total</b>	<b>15</b>	-	<b>8</b>	-	<b>10</b>	-

Fonte : HC e IJF

**Tabela-10** - Distribuição dos pacientes com CG no corpo do estômago no grupo de casos e grupo controle, em função da fibrose média observada. Ceará - 1992/96.

Fibrose Média	Grupo			
	Corpo		Controle	
	nº de pacientes	% acumulado	nº de pacientes	% acumulado
1,2	-	0,0	2	20,0
1,6	-	0,0	2	40,0
2,6	-	0,0	1	50,0
2,8	-	0,0	2	70,0
3,4	1	7,7	-	70,0
3,8	-	7,7	1	80,0
4,0	1	15,4	-	80,0
4,2	-	15,4	1	90,0
5,2	1	23,1	-	90,0
5,4	3	46,2	-	90,0
5,6	1	53,8	-	90,0
5,8	-	53,8	1	100,0
8,8	2	69,2	-	100,0
9,4	1	76,9	-	100,0
10,2	1	84,6	-	100,0
13,4	1	92,3	-	100,0
18,2	1	100,0	-	100,0

Fonte : HC e IJF

**Tabela 11.** Distribuição acumulada dos pacientes com adenocarcinoma no cárdia do estômago no grupo de casos e do grupo controle, em função da fibrose média observada. Ceará - 1992/96.

<b>Fibrose Média</b>	<b>Cárdia</b>	<b>Grupo</b>		<b>Controle</b>	<b>% acumulado</b>
		nº de Pacientes	% acumulado		
1	1	14,3	-		0,0
1,2	-	14,3	1		10,0
1,4	-	14,3	1		20,0
2,0	1	28,6	1		30,0
2,6	-	28,6	1		40,0
2,8	-	28,6	1		50,0
3,2	-	28,6	1		60,0
4,2	1	42,9	-		60,0
4,4	-	42,9	1		70,0
5,0	-	42,9	2		90,0
5,2	1	57,2	-		90,0
5,4	-	57,2	1		100,0
5,6	1	71,5	-		100,0
5,8	1	85,8	-		100,0
10,2	1	100,0	-		100,0

Fonte : HC e IJF

**Tabela 12.** Teste t-student para comparação da média da fibrose média dos adenocarcinoma no antro e cuja classificação de Lauren é do tipo intestinal e difuso. Ceará - 1992/96.

<b>Lauren</b>	<b>Intestinal</b>	<b>Difuso</b>
nº de pacientes	15	8
fibrose média	5,733	12,475
desvio padrão	2,747	4,520
Teste da igualdade das Variâncias	$F_0 = 2,71$ , gl = (7 , 14 ) , (*) p= 0,107	
Teste da igualdade das Médias	$t_0 = 4,47$ , gl = 21 , (*) p = 0,000	

(\*) : p = nível de significância

**Tabela 13.** Teste t-student comparando a média da fibrose média dos pacientes com adenocarcinoma no corpo do tipo intestinal com o tipo difuso. Ceará - 1992/96.

<b>Lauren</b>	<b>Intestinal</b>	<b>Difuso</b>
nº de pacientes	7	6
fibrose média	5,400	10,90
desvio padrão	1,713	4,403
Teste da igualdade das Variâncias	$F_0 = 6,61$ , gl = (5 , 6 ) , (*) p= 0,040	
Teste da igualdade das Médias	$t_0 = 2,28$ , gl = 6 , (*) p = 0,027	

(\*) : p = nível de significância

**Tabela 14.** Distribuição dos pacientes com adenocarcinoma no corpo no grupo de casos e do grupo controle para o corpo. Ceará - 1992/96.

Fibrose	Grupo				Controle	
	Classificação de Lauren no Corpo					
	Intestinal	Difuso	% acumulado	% acumulado	% acumulado	% acumulado
1,2	-	0,0	-	0,0	2	20,0
1,6	-	0,0	-	0,0	2	40,0
2,6	-	0,0	-	0,0	1	50,0
2,8	-	0,0	-	0,0	2	70,0
3,4	1	14,3	-	0,0	-	70,0
3,8	-	14,3	-	0,0	1	80,0
4,0	1	28,6	-	0,0	-	80,0
4,2	-	28,6	-	0,0	1	90,0
5,2	1	42,9	-	0,0	-	90,0
5,4	2	71,4	1	16,7	-	90,0
5,6	1	85,7	-	16,7	-	90,0
5,8	-	85,7	-	16,7	1	100,0
8,8	1	100,0	1	33,3	-	100,0
9,4	-	100,0	1	50,0	-	100,0
10,2	-	100,0	1	66,7	-	100,0
13,4	-	100,0	1	83,3	-	100,0
18,2	-	100,0	1	100,0	-	100,0
Total	7	-	6	-	10	-

Fonte : HC e IJF

**Tabela 15.** Distribuição dos pacientes com adenocarcinoma no cardia no grupo de casos e controle para o cardia. Ceará - 1992/96.

Fibra Média	Grupo				Controle	
	Classificação de Lauren no Cárdia					
	Intestinal		Difuso		% Acumulado	% Acumulado
	nº de Pacientes	% Acumulado	nº de Pacientes	% Acumulado	nº de Pacientes	% Acumulado
1	1	20,0	-	0,0	-	0,0
1,2	-	20,0	-	0,0	1	10,0
1,4	-	20,0	-	0,0	1	20,0
2,0	1	40,0	-	0,0	1	30,0
2,6	-	40,0	-	0,0	1	40,0
2,8	-	40,0	-	0,0	1	50,0
3,2	-	40,0	-	0,0	1	60,0
4,2	-	40,0	1	50,0	-	60,0
4,4	-	40,0	-	0,0	1	70,0
5,0	-	40,0	-	0,0	2	90,0
5,2	1	60,0	-	0,0	-	90,0
5,4	-	60,0	-	0,0	1	100,0
5,6	1	80,0	-	0,0	-	100,0
5,8	1	100,0	-	0,0	-	100,0
10,2	-	100,0	1	100,0	-	100,0
Total	5	-	2	-	10	-

Fonte : HC e IJF

**Tabela 16.** Teste t-student para a comparando da média da fibrose média dos pacientes com adenocarcinoma no cárda do tipo intestinal com a média das fibroses médias do tipo difuso. Ceará - 1992/96.

Lauren	Intestinal	Difuso
nº de pacientes	5	2
fibrose média	3,920	7,20
desvio padrão	2,248	4,243
Teste da igualdade das Variâncias	$F_0 = 3,56$ , gl = (1, 4), (*) p = 0,26	
Teste da igualdade das Médias		$t_0 = 1,42$ , gl = 5, (*) p = 0,215

(\*) : p = nível de significância

**Tabela-17.** Variação dos intervalos dos Pontos de Corte para adenocarcinoma gástrico no antro.

Lauren	3,6 - 11,12		11,12	
	nº casos	% acumulado	nº casos	% acumulado
Intestinal	11	84,6	1	14,3
Difuso	2	15,4	6	85,7
Total	13	100,0	7	100,0

Fonte: HC e IJF

**Tabela-18.** Variação dos intervalos do Ponto de Corte para adenocarcinoma gástrico no corpo.

Lauren	5,8 - 8,16		8,16	
	nº casos	% acumulado	nº casos	% acumulado
Intestinal	-	-	1	16,7
Difuso	-	-	5	83,3
Total	-	-	6	100,0

Fonte: HC e IJF

**CÂNCER GÁSTRICO NO CEARÁ**  
**QUESTIONÁRIO CLÍNICO**

NOME: \_\_\_\_\_ PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ COR: \_\_\_\_\_  
 PROFISSÃO: \_\_\_\_\_ NATURALIDADE: \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

TELEFONE/CONTATO: \_\_\_\_\_ CONTATO: \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES HEREDITÁRIOS: 1. CA GÁSTRICO ( ) sim; ( ) não; ( ) não sabe. 2.

OUTRO TIPO: ( ) sim.  
 QUAL? ( ) não; ( ) não

sabe. ANTECEDENTES PESSOAIS: 3. TABAGISMO: ( ) sim; ( ) não. // número de cigarros/dia: ( ) 0 a 5; ( ) 6 a 10; ( ) 11 a 20; ( ) 21 a 40. // tempo de uso de cigarro: ( ) < de 5 anos; ( ) 6 a 10 anos; ( ) mais de 10 anos. 4. ALCOOLISMO: ( ) sim ( ) não. // tipo de bebida: ( ) cachaça; ( ) wisque; ( ) cerveja; ( ) outros. // freqüência: ( ) 1 dia/semana; ( ) 1 a 3 dia/semana; ( ) 4 a 7 dia/semana; // tempo de alcoolismo: ( ) 3 a 5 anos; ( ) 3 a 4 anos; ( ) 5 a 10 anos; ( ) >de 10 anos. 5 ALIMENTOS EM CONSERVA/ENLATADOS: ( ) sim; ( ) não. // dia/semana: ( ) < de 1 dia; ( ) 1 a 3 dias; ( ) 4 a 7 dias. 6.

DEFUMADOS/DESIDRATADOS: ( ) sim; ( ) não; dias/semana: ( ) < de 1 dia; ( ) 1 a 3 dias; ( ) 4 a 7 vezes. 7. CONSUMO DE FRUTAS CÍTRICAS ( LARANJA, LIMÃO, ABACAXI, ACEROLA, ETC): ( ) sim; ( ) não; freqüência/dia/semana: ( ) < de 1; ( ) 1 a 3; ( ) 4 a 7 dias. 8. USO DE ÁGUA FILTRADA ( ) sim; ( ) não. 9. O Sr. Teve ou sente alguma dor no estômago ou na barriga de um ano para cá? ( ) sim; ( ) não; OBS.: não incluir dor no peito ou menstrual. 10. A intensidade da dor é: ( ) leve; ( ) moderada; ( ) severa. 11. Seu tipo é: ( ) queimando; ( ) apertando; ( ) fina (em facada); ( ) como um "bolo" no estômago; ( ) não sabe referir. 12. Esta dor já acordou o Sr. À noite? ( ) sim; ( ) não. 13. Quanto tempo esta dor dura? ( ) < de 30 minutos; ( ) de 30 min. A 2 horas; ( ) de 2 a 6 horas; ( ) > de 6 horas. 14. Esta dor piora quando o Sr. está com fome? ( ) sim; ( ) não; 15. A dor melhora ou é aliviada quando o Sr. come? ( ) sim; ( ) não. 16. Esta dor melhora ou é aliviada quando o Sr. toma algum antiácido (Mylanta, Pepsamar, Aldrox, Andursil, Maalox, Klopan, Droxaine) ( ) sim; ( ) não; ( ) não toma antiácido. 17. Esta dor piora quando o Sr. toma cerveja, conhaque, cachaça ou wisque? ( ) sim; ( ) não; ( ) eu não bebo. 18. O Sr. sente vontade de vomitar? ( ) sim; ( ) não. 19. Caso o Sr. tenha vomitado alguma vez de uma ano para cá, esse foi quando o Sr. estava sentindo dor? ( ) sim; ( ) não. 20. O Sr. tem sentido dificuldade de engolir (a comida fica presa) de um ano para cá: ( ) sim; ( ) não. 21. O Sr. tem sentido queimação nessa região (percorrer com a mão a região do esterno) de um ano para cá? OBS.: não incluir esta dor caso haja história de angina ou outra cardiopatia. ( ) nenhuma dor; ( ) < de uma vez por mês; ( ) aprox. uma vez por mês; ( ) aprox. uma vez por semana; ( ) todos os dias; ( ) não sabe. 22. Essa queimação melhora quem toma antiácido? ( ) sim; ( ) não; ( ) não sabe. 23. O Sr. tem perdido peso de um ano para cá sem ter feito regime? ( ) sim; ( ) < de 7kg; ( ) 7kg ou mais; ( ) sim, não sabe. 24. O Sr. já sofreu alguma operação na barriga? ( ) sim; ( ) não. 25. QUAL?

26. O Sr. tomou algum tratamento para verme de um ano para cá? ( ) sim; ( ) não. 27. Quantas ASPIRINAS ou MELHORAL, VOLTAREM, CATAFLAN, DICLOFENACO, BUTAZONA, BUTAZOLDINA, o Sr. tem tomado em média por semana de uma ano para cá? ( ) nenhuma; ( ) 1 a 2 comp.; ( ) 3 a 6 comp.; ( ) 7 a 10 comp.; ( ) > de 10 comp. 28. Qual a renda mensal do Sr(a)? ( ) 1 a 3 salários; ( ) 4 a 10 salários; ( ) > de 10 salários. 29. Escolaridade: ( ) analfabeto; ( ) 1º grau; ( ) 2º grau; ( ) superior.

## CÂNCER GÁSTRICO - QUESTIONÁRIO CLÍNICO

1. NOME: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_
2. IDADE: (1) 0 - 20; (2) 20 - 40; (3) 40 - 60; (4) mais de 60 \_\_\_\_\_( )
3. SEXO: (1) feminino; (2) masculino \_\_\_\_\_( )
4. COR: (1) branco; (2) pardo; (3) negro; (4) outra \_\_\_\_\_( )
5. PROCED. : (1) interior; (2) capital \_\_\_\_\_( )
6. CANGA: (1) sim; (2) não; (3) não sabe; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
7. OUTCAN: (1) sim; (2) não; (3) não sabe; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
8. QUAL: \_\_\_\_\_ ( 8 dígitos)
9. TABACO: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
10. NTABACO: (1) 0 - 5; (2) 6 - 10; (3) 11 - 20; (4) 21 - 40; (5) mais de 40; (9) ñ resp. \_\_\_\_\_( )
11. TETABACO: (1) 5 anos; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
12. ÁLCOOL: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
13. TIPOALC: (1) cachaça; (2) wisque; (3) cerveja; (4) outro; (9) não resp. \_\_\_\_\_( )
14. FREQALC: (1) 1 dia; (2) 1 a 3 dias; (3) 4 a 7 dias; (9) não resp. \_\_\_\_\_( )
15. TEALC: (1) 1 a 3 anos; (2) 3 a 5 anos; (3) 5 a 10 anos; (4) mais de 10 anos; (9) ñ \_\_\_\_\_( )
16. ENLATADO: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
17. N ENLATADO: (1) <1 dia; (2) 1 a 3 dias; (3) > 3 dias; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
18. DEFUMADO: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
19. NDEFUMA: (1) <1 dia; (2) 1 a 3 dias; (3) > 3 dias; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
20. FRUCITRI: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
21. NDFRUCI: (1) <1 ; (2) 1 a 3 ; (3) > 3 ; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
22. INTDORES: (1) leve; (2) moderado; (3) severa; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
23. TIPDORES: (1) queimando; (2) apertando; (3) fina; (4) bolo; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
24. DORNOITE: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
25. TEMDORES: (1) <30; (2) 30 a 2; (3) 2 a 6; (4) > 6 horas; (9) não resp. \_\_\_\_\_( )
26. DORFOME: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
27. DORMECO: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
28. DORMEANT: (1) sim; (2) não; (3) não toma; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
29. DORPIBEB: (1) sim; (2) não; (3) não bebe; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
30. VOMITO: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
31. VOMIDOR: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
32. DIFENGOL: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
33. QUEIMAC: (1)nenhuma; (2)< de 1 vez; (3)aprox. 1 vez; (4)todos os dias;(9)ñ resp \_\_\_\_\_( )
34. QUIEANT: (1) sim; (2) não; (3) não sabe; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
35. PESO: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
36. PERPESO: (1) <7kg (2) >7kg; (3) não sabe; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
37. OPERAÇÃO: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
38. QUALOP: \_\_\_\_\_ (8 dígitos)
39. VERME: (1) sim; (2) não; (9) não respondeu \_\_\_\_\_( )
40. ASPIRINA: (0) nenhuma; (1) 1 a 2; (2) 3 a 6; (3) 7 a 10; (4) >10; (9) ñ resp. \_\_\_\_\_( )
41. RENDA: (1) 1 a 3; (2) 4 a 10; (3) >10; (9) ñ respondeu. \_\_\_\_\_( )
42. ESCOLARI: (0) não estudou; (1) 1º grau; (2) 2º grau; (3) superior; (9) ñ resp. \_\_\_\_\_( )

## CÂNCER GÁSTRICO - MACRO/MICROSCOPIA

- 1) NOME: \_\_\_\_\_ Prontuário \_\_\_\_\_
- 2) PILORO: (1) presente; (0) ausente; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 3) ANTRO: (1) presente; (0) ausente; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 4) CORPO: (1) presente; (0) ausente; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 5) FUNDO: (1) presente; (0) ausente; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 6) PEQCURVA: (1) presente; (0) ausente; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 7) GRCURVA: (1) presente; (0) ausente; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 8) TAMANHO: (1) <2; (2) 2 a 5; (3) > 5; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 9) BORRMANN: (1) tipo I; (2) tipo II; (3) tipo III; (4) tipo IV; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 10) NLINFONO: (0) ausente; (1) 1 a 10; (2) 11 a 20; (3) > 20 ; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 11) OUTRORG: \_\_\_\_\_ (8 DIGITOS)
- 12) MING: (1) infiltrativo; (2) expansivo; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 13) LAUREN: (1) intestinal; (2) difuso; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 14) GRADUA: (1) bem dif.; (2) moderada; (3) pouco; (4) anaplásico; (9) não ident. \_\_\_\_\_ ( )
- 15) EXTUMO: (1) In situ; (2) sem tumor; (3) não avaliado; (4) anaplásico; (9) não indet. \_\_\_\_\_ ( )
- 16) MARGCIRU: (1) livre; (2) infiltrado; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 17) ANGNEURA: (1) presente; (2) não observável; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 18) LMETAST: \_\_\_\_\_; 19) COMPROM: \_\_\_\_\_; 20) REATIVO: \_\_\_\_\_
- 19) INFLAG: (1) presente; (2) ausente; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 20) INFLAC: (1) presente; (2) ausente; (9) não identificado \_\_\_\_\_ ( )
- 21) FIBRO 1: \_\_\_\_\_; FIBRO 2: \_\_\_\_\_; FIBRO 3: \_\_\_\_\_; FIBRO 4: \_\_\_\_\_; FIBRO 5: \_\_\_\_\_;  
MÉDIA: \_\_\_\_\_.