

**PREVALÊNCIA E VALOR PROGNÓSTICO DA EXPRESSÃO DOS  
RECEPTORES DOS FATORES DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO,  
RECEPTOR PARA O FATOR DE CRESCIMENTO INSULINA-LIKE 1,  
TOPOISOMERASE IIA E DA PRESENÇA DA INFECÇÃO POR  
*Helicobacter pylori* EM PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO  
SUBMETIDOS À GASTRECTOMIA**

**Hospital de Câncer de Barretos**

**Fundação Pio XII**

**2009**

**Sumário**

<b>1- Introdução.....</b>	<b>3</b>
<b>2- Revisão da literatura.....</b>	<b>6</b>
<b>3- Objetivos.....</b>	<b>10</b>
<b>4- Pacientes e métodos.....</b>	<b>11</b>
<b>A. Desenho do estudo.....</b>	<b>11</b>
<b>B. Critérios de inclusão.....</b>	<b>11</b>
<b>C. Critérios de exclusão.....</b>	<b>11</b>
<b>D. Metodologia.....</b>	<b>11</b>
<b>E. Análise estatística.....</b>	<b>12</b>
<b>F. Considerações éticas.....</b>	<b>12</b>
<b>5- Factibilidade/Orçamento.....</b>	<b>13</b>
<b>6- Investigadores responsáveis.....</b>	<b>14</b>
<b>7- Departamentos responsáveis.....</b>	<b>14</b>
<b>8- Cronograma de execução.....</b>	<b>15</b>
<b>9- Referências bibliográficas.....</b>	<b>16</b>
<b>10-Anexos.....</b>	<b>21</b>

## 1. Introdução

O câncer gástrico encontra-se entre as neoplasias malignas de maior incidência em todo o mundo.<sup>1,2</sup> A América Latina, juntamente com os países do Leste europeu e o Japão, está entre as regiões com maior número de casos.<sup>1,2</sup> No Brasil, em 2008, ocupou a terceira posição entre os homens e a quinta colocação entre as mulheres.<sup>3</sup> Destaca-se, ainda, por apresentar altas taxas de mortalidade, com sobrevida de apenas cerca de 20 % em cinco anos nos Estados Unidos.<sup>1</sup> No Japão já apresenta melhores índices, alcançando 60% em 05 anos.<sup>35</sup>

As razões de tal distribuição geográfica não são bem definidas até o momento, presumindo-se que envolva aspectos multifatoriais.<sup>1,2</sup> A predisposição genética de determinadas populações, fatores dietéticos, incluindo o alto consumo de sal e derivados de nitrosaminas, o uso do tabaco e a infecção pelo *Helicobacter pylori* estão entre os fatores de risco sabidamente relacionados à ocorrência da neoplasia maligna gástrica, e que estão fortemente presentes nas regiões de maior incidência da doença.<sup>1,2</sup>

O estômago pode ser sede de inúmeros tipos de doenças neoplásicas malignas, como linfomas, tumores de origem mesenquimatosa e tumores neuroendócrinos, mas em 95% dos casos apresentam origem epitelial, tendo como principal representante o adenocarcinoma.<sup>1,2,4</sup> Este tipo histológico é mais comum nos homens e apresenta seu pico de incidência por volta dos 70 anos de idade.<sup>3</sup> As porções proximais do estômago são as regiões mais frequentemente acometidas, com cerca de 40% dos tumores, enquanto que aproximadamente 20 e 30% encontram-se no corpo e antro gástrico, respectivamente.<sup>4</sup> Tem-se notado nos últimos anos um aumento da incidência em regiões mais proximais do órgão, como o cárdia, da mesma forma como tem ocorrido um aumento da ocorrência de adenocarcinoma de esôfago em regiões mais distais.<sup>1</sup> A doença do refluxo gastroesofágico, com o desenvolvimento de lesões pré-malignas, como o esôfago de Barret, são explicações plausíveis para este fenômeno.<sup>1</sup> Estes tumores da junção esofagogástrica apresentam características histopatológicas e biológicas próprias e têm recebido abordagem terapêutica similar, independente do órgão de origem.

O câncer gástrico é uma doença curável quando diagnosticado em fases iniciais. A oportunidade curativa depende principalmente da abordagem cirúrgica, que consiste na ressecção da lesão com margens de segurança associada à linfadenectomia regional. Técnicas de ressecção endoscópica surgiram nos últimos anos, mas apresentam indicações muito restritas, apenas para casos de lesões incipientes.<sup>1</sup> Os resultados com o tratamento cirúrgico exclusivo variam de acordo com a população estudada, mas cerca de 20 a 40% dos pacientes apresentam recidiva da doença em seguimento mediano de cerca de dois anos, de acordo as maiores séries.<sup>5,6</sup> Estes resultados insatisfatórios demandam a investigação de tratamentos complementares à abordagem cirúrgica com a finalidade de melhorar a sobrevida dos pacientes. A instituição de quimioterapia adjuvante, podendo associar-se à radioterapia, mostra-se como uma modalidade terapêutica que permite uma redução das taxas de recidiva e um aumento da sobrevida global dos pacientes.<sup>7,8</sup> Outra alternativa de tratamento complementar à abordagem cirúrgica é a quimioterapia perioperatória, que também revelou-se como uma modalidade capaz de elevar os índices de sobrevida.<sup>9</sup>

A despeito dos avanços nas técnicas cirúrgicas e na consolidação do tratamento adjuvante ou neoadjuvante no câncer gástrico, ainda observa-se elevados índices de recidiva da doença, com sobrevida global situando-se na faixa de nove meses atualmente, quando se considera todos os estádios.<sup>2</sup> Tais dados reforçam a idéia de que muitos aspectos relacionados à biologia da doença permanecem obscuros e que melhor caracterização da heterogeneidade tumoral e conseqüente individualização terapêutica fazem-se necessários.

Nas últimas décadas foram desenvolvidos estudos sobre a importância de marcadores biológicos que desempenham funções no processo de carcinogênese da neoplasia maligna gástrica e que apresentam papel prognóstico em tais tumores. A identificação destes marcadores representa a possibilidade de se encontrar potenciais alvos terapêuticos, com maior individualização do tratamento antineoplásico.

Dentre estes marcadores, destacam-se os receptores da família ErbB, que sabidamente encontram-se superexpressos em outros tumores sólidos, como

câncer de mama e pulmão, e, que no câncer gástrico mostra-se superexpresso em uma parcela de pacientes, nos quais apresenta papel prognóstico.<sup>10,11</sup> Entre os membros da família ErbB, deve-se salientar a importância do c-erbB2, que, uma vez superexpresso, determina pior prognóstico<sup>12-22</sup>. O uso do anticorpo monoclonal trastuzumabe, bloqueando a ação deste receptor, pode ser útil no tratamento destes pacientes, conforme demonstrado por ensaios clínicos já desenhados com este objetivo.<sup>23-26</sup> Além dos receptores ErbB, o receptor para o fator de crescimento insulina-like 1 (IGF1-R) também se apresenta como um biomarcador de valor prognóstico.<sup>22,27</sup>

A maioria dos estudos disponíveis na literatura até o momento refere-se a populações orientais e do hemisfério norte, desconhecendo-se tais dados em populações da América Latina, região conhecida por elevadas taxas de incidência de câncer gástrico. Pretendemos conhecer a prevalência da expressão de marcadores biológicos em nossa população, correlacionar sua presença com características clínico-patológicas e avaliar o valor prognóstico na sobrevida dos pacientes.

## 2. Revisão da literatura

A maioria das neoplasias malignas gástricas são representadas pelos adenocarcinomas, que podem ser de dois subtipos, intestinal ou difuso.<sup>1,2</sup> Eles apresentam carcinogênese distinta, assim como diferentes localizações anatômicas e evoluções clínicas.<sup>28</sup> À semelhança do câncer de cólon, o subtipo intestinal apresenta passos definidos em sua patogênese, partindo do epitélio gástrico normal para metaplasia intestinal e displasia, para depois atingir aspectos da neoplasia maligna.<sup>28</sup> O tipo difuso, menos freqüente e mais invasivo e agressivo, não apresenta evolução previsível em sua carcinogênese e caracteriza-se pela perda da expressão da E-caderina, uma molécula transmembrana de adesão celular.<sup>28</sup>

Ao contrário do câncer de esôfago e do câncer de pâncreas, em que os genes supressores de tumor e os oncogenes estão alterados com alta freqüência, não observamos esses altos índices no câncer gástrico esporádico. Uma alteração genética prevalente é a instabilidade de microsatélite, sendo encontrada em 13 a 44% dos casos, sendo mais comuns no subtipo intestinal e apresentando melhor prognóstico.<sup>28</sup>

Receptores de membrana importantes na proliferação e diferenciação celular encontram-se freqüentemente alterados nas células neoplásicas gástricas. Os receptores da família ErbB, principalmente através do seu representante c-erbB2, quando superexpressos, estão reconhecidamente envolvidos na patogênese de um determinado subgrupo de pacientes com câncer de mama. Nos últimos anos, descobriu-se que uma parcela dos pacientes com câncer gástrico também apresenta superexpressão dos receptores ErbB, que teriam valor prognóstico.<sup>12-22</sup> Outros receptores que possuem importância na transformação maligna e com papel prognóstico são os receptores para os fatores de crescimento insulina-like 1.<sup>22,27</sup>

Os receptores ErbB pertencem ao grupo dos receptores de tirosina quinase.<sup>11</sup> É representado por quatro tipos – c-erbB1, c-erbB2, c-erbB3 e c-erbB4.<sup>29</sup> São ricamente expressos em células do epitélio gastrointestinal e respiratório, sendo importantes para a homeostase celular, mas evidências atuais sugerem que estes receptores estejam envolvidos na patogênese e progressão de

diferentes tipos de carcinomas quando superexpressos.<sup>11</sup> Mecanismos que permitiriam um aumento da ativação destes receptores ainda não são completamente esclarecidos, mas a amplificação gênica e mutações do domínio tirosino-quinase são encontradas em células com superexpressão destes receptores.<sup>11</sup> Estes receptores compartilham a mesma estrutura molecular, com um domínio extracelular que recebe seu ligante, um curto domínio transmembrana e um domínio intracelular com atividade tirosino-quinase, com exceção do c-erbB3.<sup>10</sup> O acoplamento do ligante induz homodimerização ou heterodimerização entre os receptores ErbB. O c-erbB2 não se liga a nenhum ligante conhecido, mas é o dímero preferido entre os outros receptores. É codificado por um gene localizado no cromossomo 17 (17q21), adjacente aos genes da topoisomerase IIa. Em carcinomas age como um oncogene, principalmente porque quando ocorre sua amplificação gênica, permite superexpressão protéica na membrana celular e aquisição subsequente de propriedades de uma célula maligna. Amplificação e/ou superexpressão do c-erbB2 é encontrada nos cânceres de mama, cólon, bexiga, cabeça e pescoço, endométrio, colo uterino, pulmão, ovário e esôfago.<sup>10</sup>

Superexpressão do c-erbB2 em câncer gástrico foi descrita pela primeira vez em 1986<sup>30</sup>. Deste ano em diante, inúmeros trabalhos mostraram amplificação através de FISH (*fluorescence in situ hybridization*) e superexpressão por imunohistoquímica, que variavam de 5,7% a 23%.<sup>17-22,29</sup> Percebeu-se que a presença do c-erbB2 variava de acordo com os tipos histológicos e com a localização anatômica. Os tumores do tipo intestinal apresentam-se com maior expressão do c-erbB2, enquanto que os difusos possuem maior concentração do c-erbB3.<sup>21,31,32</sup> Estudo chinês mostrou 26% de expressão do c-erbB2 no tipo intestinal, com 7% no tipo difuso.<sup>21</sup> Gravalos et al. encontrou 16% versus 7%.<sup>31</sup> Ensaio clínico importante em câncer gástrico, estudo ToGA, como discutiremos adiante, revelou 34% versus 6%.<sup>32</sup> Os tumores da junção esofagogástrica também se caracterizam por maiores concentrações do c-erbB2, com três séries revelando valores que variam de 24% a 32%, enquanto os cânceres gástricos apresentam números de 9,5% a 18%.<sup>13,32,33</sup> Série chinesa mostrou que pacientes com doença em estádios III e IV apresentavam significativo aumento da expressão do c-erbB2 e c-erbB3 em relação aos pacientes com doença inicial

(24% versus 7% e 22% versus 5%, respectivamente).<sup>21</sup> Estudo japonês envolvendo 134 pacientes submetidos à gastrectomia avaliou a expressão da família ErbB em câncer gástrico, e encontrou 30% dos pacientes com expressão do c-erbB1, 18% com c-erbB2, 59% com c-erbB3, e 86% com c-erbB4. Neste estudo, entretanto, apenas a presença do c-erbB3 foi fator preditivo de sobrevida, sendo um fator independente de pior prognóstico.<sup>29</sup>

A presença de amplificação e/ou superexpressão do c-erbB2 parece denotar maior invasividade e agressividade, com maior risco de doença metastática e com pior prognóstico, com valores inferiores de sobrevida livre de recidiva e sobrevida global.<sup>12-22</sup> A amplificação do c-erbB2 também parece correlacionar-se com a amplificação da topoisomerase IIa e com a polissomia do cromossomo 17.<sup>34</sup>

Assim como a família ErbB, outros receptores importantes na diferenciação e proliferação celular são os receptores dos fatores de crescimento insulina-like (IGFR). O IGF-1R ainda tem como função inibir a apoptose. Em série japonesa com 87 pacientes, 77% apresentavam expressão para este receptor, o qual representou um fator determinante de pior sobrevida.<sup>22</sup> Outro estudo japonês envolvendo 86 pacientes em tratamento para doença avançada com S-1, aqueles com baixos níveis de IGF-1R apresentavam melhor resposta terapêutica.<sup>27</sup>

Como dito anteriormente, ainda não estão claros os mecanismos que produzem as superexpressões destes receptores. Uma explicação possível foi produzida por um estudo chinês, envolvendo 100 pacientes, em que a superexpressão do EGFR (c-erbB1) associou-se a polissomia do cromossomo 7. Neste mesmo estudo, não houve associação entre a superexpressão e/ou amplificação do c-erbB2 com a polissomia do cromossomo 17.<sup>34</sup>

A identificação de um papel prognóstico para estes receptores levanta uma importante questão, que seria a possibilidade do desenvolvimento de drogas que pudessem bloquear suas ações e, a partir daí, melhorar a história natural determinada pela sua presença. O trastuzumabe, anticorpo monoclonal que inibe a ativação do c-erbB2, possui papel consolidado no tratamento do câncer de mama, tanto em contexto adjuvante como em doença avançada. Seu papel no

tratamento de pacientes com câncer gástrico foi avaliado inicialmente em um estudo de fase II envolvendo a associação com cisplatina e docetaxel em apenas cinco pacientes portadores de doença avançada, com FISH positivo ou 3+ em imunohistoquímica, dos quais um obteve remissão completa, três alcançaram remissão parcial e um com doença estável.<sup>24</sup> Um estudo de fase II em andamento envolvendo o uso de cisplatina e trastuzumabe em pacientes com doença avançada, c-erbB2 positivo (imunohistoquímica 2+ com FISH positivo ou imunohistoquímica 3+), revelou em seus resultados preliminares 37% de taxa de resposta.<sup>23</sup> O estudo ToGA, com desenho em fase III, multicêntrico, foi concluído este ano e revelou taxa de resposta de 47% no braço experimental, com o uso de cisplatina, capecitabina ou 5-fluorouracil, e trastuzumabe. Em análise exploratória, os pacientes com c-erbB2 2+ com FISH positivo ou c-erbB2 3+ apresentaram sobrevida mediana de 16 meses, valor marcante para pacientes com câncer gástrico avançado.<sup>26</sup> Não dispomos ainda de estudos clínicos em neoplasia gástrica com drogas que atinjam o IGF-1R.

Um fator de risco sabidamente envolvido na patogênese do adenocarcinoma gástrico é a infecção pelo *Helicobacter pylori*.<sup>36,37</sup> No entanto, não sabemos até o momento se a presença da infecção interfere na evolução clínica dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico e adjuvante quimioradioterápico. Além do mais, no contexto atual da crescente importância de marcadores biológicos em câncer gástrico, também desconhecemos a relação entre a expressão destes biomarcadores e a infecção pelo *H. pylori*. Trabalhos recentes demonstram a possibilidade da pesquisa desta bactéria em blocos de parafina através de exame imunohistoquímico, com especificidade comparável à da pesquisa por PCR (*polymerase chain reaction*), permitindo seu estudo em caráter retrospectivo.<sup>38</sup>

Como visto, a maioria dos estudos translacionais sobre marcadores biológicos em câncer gástrico envolvem pacientes orientais e do hemisfério norte, não existindo dados até o momento em população latino-americana. Objetivamos conhecer a prevalência da expressão destes marcadores em população brasileira, e correlacionar suas presenças com características histopatológicas e anatômicas, e principalmente, com evolução clínica.

### 3. Objetivos

- a. **Primário:** Conhecer a prevalência da expressão de marcadores biológicos como c-erbB1, c-erbB2, c-erbB3, c-erbB4, IGF1-R, topoisomerase IIa e a prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* em pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico submetidos à gastrectomia.
- b. **Secundário:** Correlacionar a expressão dos marcadores biológicos e infecção pelo *Helicobacter pylori* entre eles, e com características anatomopatológicas, sobrevida livre de evento e sobrevida global.

#### **4. Pacientes e métodos**

**a. Desenho do estudo:** estudo de coorte retrospectivo.

**b. Critérios de inclusão:**

- Pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico ou de transição esofagogástrica Siewert II e III submetidos à gastrectomia no Hospital de Câncer de Barretos;
- Possuir blocos de parafina com espécimes tumorais em condições adequadas para o estudo;
- Possuir dados de evolução clínica pós-operatória;

**c. Critérios de exclusão:**

- Ausência de material biológico suficiente para o estudo molecular.
- Ocorrência de óbito no período de trinta dias de pós-operatório.

**d. Metodologia:**

- Seleção dos espécimes tumorais (adenocarcinoma gástrico) conservados em parafina e armazenados no arquivo do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer de Barretos;
- Coleta de dados no prontuário referente às características demográficas e anatomopatológicas;
- Coleta de dados no prontuário referente aos dados de sobrevida livre de evento ou sobrevida global. Definimos sobrevida livre de evento como o tempo decorrente (em meses) entre a gastrectomia e a ocorrência de recidiva ou progressão documentada por exames de imagem ou novo procedimento

cirúrgico ou óbito por qualquer causa; e sobrevida global como o tempo decorrente (em meses) entre a gastrectomia e o óbito por qualquer causa. Pacientes que perderam seguimento ao longo de sua evolução serão censurados na data do último contato;

- Realização de pesquisa da expressão do c-erbB1, c-erbB2, c-erbB3, c-erbB4, topoisomerase IIa, IGF1-R e *H. pylori* por *tissue microarray* (TMA) nas amostras de tecidos separadas;
- Criação do banco de dados;
- Análise estatística para correlação entre as expressões dos marcadores biológicos e infecção por *H. pylori* com os dados anatomopatológicos e clínicos.

**e. Análise estatística:** os dados relatados serão analisados através do programa SPSS 13.0. Basearemos as nossas análises em erro alfa de 0,05. As análises das variáveis categóricas serão realizadas através do teste qui-quadrado. As correlações entre variáveis contínuas e categóricas serão realizadas pelo método de Spearman, enquanto as análises entre as variáveis contínuas pelo método de Pearson. As curvas de sobrevida serão construídas pelo método de Kaplan-Meier e a comparação entre as curvas pelo teste do log-rank.

**f. Considerações éticas:** o estudo será realizado em caráter observacional, com desenho retrospectivo, sem medidas intervencionistas sobre os pacientes. Analisaremos os prontuários e as amostras tumorais armazenadas em blocos de parafina no Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer de Barretos, sem coleta de dados prospectivamente.

**5. Factibilidade/Orcamento:**

	<b>Descrição do Material de Consumo</b>	<b>Valor (R\$)</b>
<b>1</b>	<b>Mo a Hu Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Clone H11 Dako (M3563-1 1) 1 mL</b>	<b>3.593,50</b>
<b>2</b>	<b>Mo a Hu HER2-pY-1248, Clone PN2A Dako (M7269-129) 0,2 mL</b>	<b>1.366,00</b>
<b>3</b>	<b>Monoclonal Mo a Hu HER3, Clone DAK-H3-IC Dako (M7297-129) 0,2 mL</b>	<b>2.302,00</b>
<b>4</b>	<b>Ac monoclonal de coelho anti Her4, clone Cell Signaling (4792) 100ul</b>	<b>1.528,00</b>
<b>5</b>	<b>Topoisomerase IIa 1mL MAb MxH Ki-S1 Dako (M7186-1) 1 mL</b>	<b>2.059,00</b>
<b>6</b>	<b>Ac monoclonal de cam anti IGF 1r DBS (MOB 375) 1ml</b>	<b>2.151,60</b>
<b>7</b>	<b>SS Polymer-HRP Mega Volume Detection Kit/DAB (BioGenex)</b>	<b>4.390,00</b>
<b>8</b>	<b>Ac Rb a Helicobacter Pylori Dako B0471-1 0,2 mL</b>	<b>389,50</b>
<b>9</b>	<b>Material de consumo para construção dos blocos receptores do <i>tissue microarray</i> (TMA) – 04 blocos (150 amostras em duplicata/bloco)</b>	<b>1.000,00</b>
	<b>TOTAL</b>	<b>18.779,60</b>

## **6. Investigadores responsáveis:**

Dr. Alexandre Andrade dos Anjos Jácome

Dr. Durval Renato Wohnrath

Dr. Antônio Talvane T. de Oliveira

Dr. Cristovam Scapulatempo Neto

Dr. Gilberto Fava

Dr. Lucas Vieira dos Santos

Dr. Luciano de Souza Viana

Naiara Corrêa Nogueira de Souza, Ph.D

Dr. Vinícius de Lima Vasquez

## **7. Departamentos responsáveis:**

Departamento de Oncologia Clínica – Divisão Aerodigestivo

Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo Alto

Departamento de Ensino e Pesquisa – Laboratório de Oncologia Molecular

Departamento de Anatomia Patológica

## 8. Cronograma de execução:

	<b>Nov/ 09</b>	<b>Dez/ 09</b>	<b>Jan/ 10</b>	<b>Fev/ 10</b>	<b>Mar/ 10</b>	<b>Abr/ 10</b>	<b>Mai/ 10</b>	<b>Jun/ 10</b>
<b>Aprovação pelo CEP</b>	X							
<b>Revisão bibliográfica</b>	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Seleção das amostras</b>		X	X	X	X			
<b>Separação dos prontuários</b>		X	X	X	X			
<b>Coleta dos dados</b>		X	X	X	X			
<b>Criação do banco de dados</b>		X	X	X	X			
<b>Pesquisa de marcadores biológicos</b>		X	X	X	X			
<b>Análise estatística</b>						X	X	
<b>Redação do trabalho</b>								X

## 9. Referências bibliográficas:

1. Pisters PWT, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita, Hellman & Rosenberg's. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 2008; 1043-79.
2. Yao JC, Crane CH, Mansfield PF. Carcinoma of the Stomach. In: Holland JF, Frei III E. Cancer Medicine. 2006; 1268-91.
3. Instituto Nacional de Câncer. Disponível em <http://www.inca.gov.br> (Acessado em 06/09/2009).
4. Mayer RJ. Gastrointestinal Tract Cancer. Tumors of the Stomach. In: Fauci AS et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 572-74.
5. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. Ann Surg. 2004; 240: 808–816.
6. Yoo CH, Noh SH, Shin DW et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. Br J Surg. 2000; 87(2): 236-42.
7. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med. 2007; 357: 1810-20.
8. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001; 345: 725-30.

9. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355: 11-20.
10. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Annals of Oncology.* 2008; 19: 1523-29.
11. Normanno N, De Luca A, Bianco C et al. Epidermal growth factor receptor signaling in cancer. *Gene.* 2006; 366(1): 2-16.
12. García I, del Casar JM, Corte MD et al. Epidermal growth factor receptor and c-erb-2 contents in unresectable gastric cancer. *Int J Biol Markers.* 2003; 18(3): 200-6.
13. Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU et al. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2201-09.
14. Vizoso FJ, Corte MD, Alvarez A et al. Membranous levels of c-erbB-2 oncoprotein in gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and their prognostic significance. *Int J Biol Markers.* 2004; 19(4): 268-74.
15. García I, Vizoso F, Martín A et al. Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10(3): 234-41.
16. Takamura H, Yonemura Y, Hirono Y et al. Correlation of DNA ploidy, c-erbB-2 protein tissue status, level of PCNA expression and clinical outcome in gastric carcinomas. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1993; 20(6): 788-95.
17. Tokunaga A, Onda M, Okuda T et al. Clinical significance of epidermal growth factor, EGF receptor, and c-erbB-2 in human gastric cancer. *Cancer.* 1995; 75(6): 1418-25.

18. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K et al. Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. *Cancer*. 1993; 72(11): 3179-84.
19. Mizutani T, Onda M, Tokunaga A et al. Relationship of c-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer*. 1993; 72(7): 2083-88.
20. David L, Seruca R, Nesland JM et al. c-erbB-2 expression in primary gastric adenocarcinomas and their metastases. *Mod Pathol*. 1992; 5(4): 384-90.
21. Zhang XL, Yang YS, Xu DP et al. Comparative study on overexpression of HER2 and HER3 in gastric cancer. *World J Surgery*. 2009 Jul 28. [Epub ahead of print]
22. Matsubara J, Yamada Y, Hirashima Y et al. Impact of insulin-like growth factor type 1 receptor, epidermal growth factor receptor, and HER2 expressions on outcomes of patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(10): 3022-29.
23. Cortes-Funes H, Rivera F, Ale's I et al. Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients with advanced gastric cancer with HER2/neu overexpression/amplification. *J Clin Oncol* 2007; 15: 18S (Abstr 4613).
24. Nicholas G, Cripps C, Au H-P et al. Early results of a trial of trastuzumab, cisplatin and docetaxel for the treatment of metastatic gastric cancer overexpressing HER-2. *ESMO* 2006; 17 (Suppl 9):316 (Abstr 1105).
25. Rech J, Arnold D, Folprecht G et al. A pilot study of trastuzumab monotherapy in patients who progressed while on chemotherapy for metastatic or locally advanced HER-2 positive gastric cancer. *ESMO* 2006; 17 (Suppl 9):314. (Abstr 1096).
26. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy in first-line

- human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer. 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings; 27: 15S (Abstr 4509).
27. Matsubara J, Yamada Y, Nakajima TE et al. Clinical significance of insulin-like growth factor type 1 receptor and epidermal growth factor receptor in patients with advanced gastric cancer. *Oncology*. 2008; 74: 76-83.
  28. Rustgi AK. Molecular Biology of the Esophagus and Stomach. In: DeVita, Hellman & Rosenberg's. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 2008; 989-93.
  29. Hayashi M, Inokuchi M, Takagi Y. High expression of HER3 is associated with a decreased survival in gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(23): 7843-49.
  30. Sakai K, Mori S, Kawamoto T et al. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst*. 1986; 77: 1047-52.
  31. Gravalos C, Márquez A, García-Carbonero R et al. Correlation between Her2/neu overexpression/amplification and clinicopathological parameters in advanced gastric cancer patients: a prospective study 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. 130 (Abstr 89).
  32. Kang Y, Bang Y, Lordick F et al. Incidence of gastric and gastro-esophageal cancer in the ToGA trial: correlation with HER2 positivity 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium. 75 (Abstr 11).
  33. Tanner M, Hollmen M, Juntilla TT et al. Amplification of Her-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase Iia gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol*. 2005; 16: 273-78.
  34. Liang Z, Zeng X, Gao J et al. Analysis of EGFR, HER2, and TOP2A gene status and chromosomal polysomy in gastric adenocarcinoma from Chinese patients. *BMC Cancer*. 2008; 8: 363-74.

35. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T et al. Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach. *Semin Oncol.* 1996; 23: 360-68.
36. Ramírez Ramos A, Sánchez Sánchez R. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Rev Gastroenterol Peru.* 2008; 28(3): 258-66.
37. Suzuki H, Iwasaki E, Hibi T. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2009; 12(2): 79-87.
38. Ito T, Kobayashi D, Uchida K et al. Helicobacter pylori invades the gastric mucosa and translocates to the gastric lymph nodes. *Laboratory Investigation.* 2008; 88, 664–681.

## ANEXOS

### Ficha de Dados

Item	Descrição	Dado
	<b>DADOS DEMOGRÁFICOS</b>	
1	Registro Hospitalar	
2	Iniciais do Nome do Paciente	
3	Sexo 0-Masculino   1-Feminino   99999-Ignorado	
4	Idade à cirurgia 99999-Ignorado	
	<b>DADOS DO TRATAMENTO CIRÚRGICO</b>	
5	Data da cirurgia (dd/mm/aa) 99999-ignorado	___/___/___
6	Finalidade do tratamento cirúrgico 0-R0   1-R1   2-R2   99999-Ignorado	
7	Cirurgia do tumor primário 0-Gastrectomia total   1-Gastrectomia subtotal   2-Gastrectomia proximal   3-Gastrectomia segmentar   4-Esofagogastrectomia   99999-Ignorado	
8	Linfadenectomia 0-D0   1-D1   2-D2   3-D3   4-D1 plus   99999-Ignorado	
	<b>DADOS PATOLÓGICOS</b>	
9	Classificação histológica de Láuren 0-Intestinal   1-Difuso   3-Misto   99999-Ignorado	
10	Localização do tumor 0-Antro   1-Corpo   2-Fundo   3-Todo estômago   99999-Ignorado	
11	Tamanho do Tumor (mm) Maior diâmetro na peça cirúrgica   99999-Ignorado	
12	Margens Tumorais 0-Negativas   1-Comprometidas   99999-Ignorado	
13	Número de Linfonodos Comprometidos	

	99999-ignorado	
<b>14</b>	<b>Número de Linfonodos Dissecados</b> 99999-ignorado	
<b>15</b>	<b>TNM – pT Peça Operatória</b> 0-0   1-T1   2-T2   3-T3   4-T4   99999-Ignorado	
<b>16</b>	<b>TNM – pN Peça Operatória</b> 0-N0   1-N1   2-N2   3-N3   99999-Ignorado	
<b>17</b>	<b>Estádio TNM Peça Operatória</b> 0-0   1-Ia   2-Ib   3-II   4-IIIa   5-IIIb   6-IV M0   7-IV M1   99999-Ignorado	
<b>18</b>	<b>Armazenamento</b> 0-Bloco de parafina   1-Banco de Tumores   2-Ambos   99999-Ignorado	
	<b>DADOS DO TRATAMENTO ADJUVANTE</b>	
<b>19</b>	<b>Quimioterapia adjuvante</b> 0-Não   1-Sim   99999-Ignorado	
<b>20</b>	<b>Regime</b> 0-Mensal   1-Semanal   99999-Ignorado	
<b>21</b>	<b>Radioterapia adjuvante</b> 0-Não   1-Sim   99999-Ignorado	
<b>22</b>	<b>Dose total (cGy)</b> 99999-Ignorado	
<b>23</b>	<b>Quimioradioterapia concomitante</b> 0-Não   1-Sim   99999-Ignorado	
	<b>DADOS DA EVOLUÇÃO CLÍNICA</b>	
<b>24</b>	<b>Data do primeiro evento</b> Data do exame ou consulta que primeiro identificou a recidiva ou progressão ou óbito 99999-Ignorado	___ / ___ / ___
<b>25</b>	<b>Sítio da recidiva</b> 0-Loco-regional   1-Peritoneal   2-Distância   3-Sítios combinados   99999-Ignorado	
<b>26</b>	<b>Quimioterapia paliativa</b> 0-Não   1-Sim   99999-Ignorado	
<b>27</b>	<b>Exposto à ELF</b> 0-Não   1-Sim   99999-Ignorado	

<b>28</b>	<b>Exposto à irinotecan paliativo</b> 0-Não   1-Sim   99999-Ignorado	
<b>29</b>	<b>Data do desfecho</b> Data do óbito ou censura   99999-Ignorado	___/___/___
<b>30</b>	<b>Status Clínico no Desfecho</b> 0-Vivo   1-Perda de seguimento   2-Óbito   99999-Ignorado	
<b>DADOS DOS MARCADORES BIOLÓGICOS (IMUNOHISTOQUÍMICA)</b>		
<b>31</b>	<b>c-erbB1</b> 0-Negativo   1-1+   2-2+   3-3+   99999-Ignorado	
<b>32</b>	<b>c-erbB2</b> 0-Negativo   1-1+   2-2+   3-3+   99999-Ignorado	
<b>33</b>	<b>c-erbB3</b> 0-Negativo   1-1+   2-2+   3-3+   99999-Ignorado	
<b>34</b>	<b>c-erbB4</b> 0-Negativo   1-1+   2-2+   3-3+   99999-Ignorado	
<b>35</b>	<b>Topoisomerase 2a</b> 0-Negativo   1-1+   2-2+   3-3+   99999-Ignorado	
<b>36</b>	<b>IGF1-R</b> 0-Negativo   1-1+   2-2+   3-3+   99999-Ignorado	
<b>37</b>	<b>H. Pylori</b> 0-Negativo   1-Positivo   99999-Ignorado	