

# Análise da expressão imuno-histoquímica do fator tecidual no carcinoma gástrico: correlações com prognóstico e sobrevida.

## *Immunohistochemical analysis of tissue factor expression in gastric carcinoma: correlations with prognosis and survival.*

MARCELO GARCIA TONETO, TCBC-RS<sup>1</sup>; PEDRO LUCAS DEPAULA<sup>1</sup>; LETÍCIA DEBON<sup>1</sup>; BRUNA TERTULIANO<sup>1</sup>; VINÍCIUS DUVAL SILVA<sup>2</sup>; MATTEO BALDISSEROTO<sup>3</sup>; ANDRÉ POISL FAY<sup>4</sup>; GUSTAVO FRANCO CARVALHAL<sup>1</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** estudar a expressão do fator tecidual (FT) e sua correlação com o prognóstico e sobrevida em pacientes com carcinoma gástrico. **Métodos:** verificamos a expressão imuno-histoquímica do FT em 50 espécimes de adenocarcinomas gástricos de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa. A intensidade da sua expressão foi comparada com dados clínicos e patológicos, estadiamento TNM, fatores prognósticos e sobrevida. **Resultados:** houve expressão do FT em todos os tumores; a intensidade de expressão do FT não foi associada com estágio TNM, variáveis clínicas ou patológicas ou sobrevida geral. **Conclusão:** este estudo mostra que o FT tem uma expressão elevada em carcinoma gástrico, mas que este não é útil como marcador de prognóstico.

**Descritores:** Tromboplastina. Imuno-Histoquímica. Neoplasias Gástricas. Prognóstico.

### INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é a neoplasia maligna mais frequente do trato gastrointestinal. É a terceira principal causa de morte entre todos os cânceres<sup>1</sup>. Embora sua incidência tenha sido reduzida recentemente nos países desenvolvidos, ainda é um fardo pesado para os países subdesenvolvidos na América Latina e uma questão importante em alguns países da Ásia, como o Japão<sup>2</sup>. A base do tratamento ainda é uma abordagem cirúrgica agressiva, não desprovida de riscos e complicações. Apesar das controvérsias, tratamentos adjuvantes com quimioterapia e radioterapia têm sido cada vez mais empregados<sup>3</sup>. A descoberta de novos biomarcadores nessa doença pode levar ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas para esses tumores.

Em 1865, Armand Trousseau descreveu pela primeira vez a associação entre câncer, coagulação e trombose, em uma coorte de pacientes com tumores gastrointestinais<sup>4</sup>. Aparentemente, um dos agentes mais importantes responsáveis por essas associações

é o fator tecidual (FT)<sup>5</sup>. O FT é uma glicoproteína transmembrana que desempenha um papel fundamental na via de coagulação extrínseca pela interação com o fator VII. É expresso em fibroblastos na adventícia de vasos sanguíneos, cápsulas de órgãos sólidos, células epiteliais da pele e mucosas, células do estroma endometrial e astrócitos do sistema nervoso central<sup>6</sup>, atuando supostamente como uma barreira hemostática natural<sup>7</sup>. Quando exposto, o FT inicia a cascata de coagulação, resultando na produção de fibrina<sup>8,9</sup>. Uma expressão aumentada de FT também foi descrita em uma variedade de neoplasias malignas sólidas, incluindo melanoma, mama, próstata e pulmões. Em alguns estudos, uma expressão aumentada de FT também foi correlacionada com um pior prognóstico clínico<sup>10-13</sup>.

Dois grupos distintos relataram a expressão imuno-histoquímica do FT no carcinoma gástrico. Um estudo japonês com 207 pacientes mostrou que um aumento da expressão de FT estava associado a um pior prognóstico, enquanto um estudo australiano com 160 pacientes não reproduziu tais achados<sup>14,15</sup>.

1 - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Departamento de Cirurgia, Porto Alegre, RS, Brasil. 2 - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Departamento de Patologia, Porto Alegre, RS, Brasil. 3 - Pontifícia Universidade Católica, Departamento de Radiologia, Porto Alegre, RS, Brasil. 4 - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Serviço de Oncologia, Porto Alegre, RS, Brasil.

Nosso objetivo foi descrever a expressão imuno-histoquímica do FT em tecidos neoplásicos obtidos de pacientes com adenocarcinomas gástricos tratados com intenção curativa na América do Sul. Também quisemos correlacionar a expressão de FT com variáveis clínicas e patológicas e com a sobrevida global.

## **MÉTODOS**

Nossa amostra de pacientes é uma coorte prospectiva de pacientes com adenocarcinoma gástrico tratados em um hospital universitário no sul do Brasil que foram submetidos à ressecções gástricas em nossa Instituição de 2000 a 2003. Os pacientes foram acompanhados até a morte ou por um período mínimo de 24 meses após a cirurgia.

Os critérios de exclusão foram ressecção incompleta do tumor, menos de 15 linfonodos identificados no laudo anatomopatológico, amostra anatomopatológica inadequada, história de radioterapia ou quimioterapia prévia e história de diagnóstico prévio de câncer.

Nós comparamos a expressão de FT com as variáveis idade, sexo, localização, tamanho e aspecto do tumor no estômago, estágio do tumor, grau do tumor, classificação de Lauren e tempo de seguimento (definido como o intervalo de tempo entre a data da cirurgia e última visita de acompanhamento).

### **Imuno-Histoquímica**

Blocos tumorais fixados em formalina e embebidos em parafina foram cortados em secções de 3µm. A recuperação do antígeno foi realizada com Tris/EDTA (Tris 20mM/EDTA 0,65mM) a um pH de 9,0, e com água da torneira a 99°C. O bloqueio da peroxidase endógena foi realizado com solução de peridrol a 3% (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em ácido metílico) por 30 minutos, e as lâminas

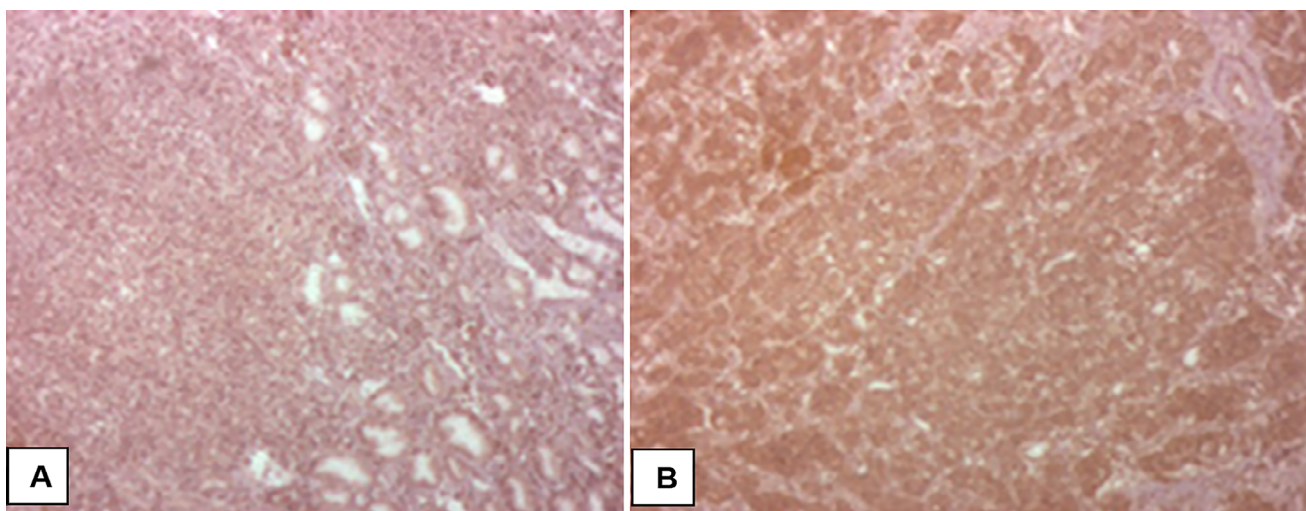
foram lavadas com solução salina a 5% em PBS para reduzir o fundo. As lâminas foram então incubadas com o anticorpo anti-humano tipo 1 de ratos do Fator antitecido numa diluição de 1:30, e com o anticorpo monoclonal de rato anti-CD34, numa diluição de 1:400. Utilizamos o sistema de detecção Kit Dako LSAB + peroxidase. As lâminas foram tratadas com o cromógeno 3,3'-diaminoazobenzidina (DAB) e com tampão PBS em solução de peroxidase de hidrogênio a 0,002%, contrastadas com hematoxilina, desidratadas, clarificadas e montadas.

### **Expressão do Fator Tecidual**

A quantificação da expressão do FT foi realizada de acordo com a reatividade ao anticorpo, com uma lente de ampliação de 100X. Classificamos a expressão do FT em quatro categorias: 1 (0% a 25% das células cancerosas coradas), 2 (26% a 50% das células cancerosas coradas), 3 (51% a 75% das células cancerosas coradas) ou 4 (76% a 100% das células cancerígenas coradas) (Figura 1).

### **Análise Estatística e Ética**

Descrevemos dados quantitativos através de médias e desvios padrão, e dados qualitativos, como porcentagens. Foram realizadas comparações entre variáveis quantitativas usando o teste t de Student. Para os dados qualitativos, utilizamos o teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou teste exato de Fisher para as comparações. Realizamos as análises de sobrevivência com o método de Kaplan-Meier e aplicamos o teste de *log-rank* para a comparação entre as curvas. Criamos um modelo multivariado utilizando variáveis clinicamente relevantes (modelo de regressão de Cox). O protocolo do estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa de nossa Instituição (protocolo 345/06).



**Figura 1.** A) Adenocarcinoma gástrico com menos de 25% de células coradas, categoria 1; B) Adenocarcinoma gástrico com praticamente todas as células coradas, categoria 4; (Ampliação de 50X).

## RESULTADOS

Em três anos, realizamos 101 ressecções de câncer gástrico no Departamento de Cirurgia do nosso hospital universitário. Destes, incluímos 50 (49,5%) no estudo. As principais causas de exclusão foram <15 linfonodos identificados (em 32 pacientes) e doença residual (em 16 pacientes). Em três pacientes, os blocos histopatológicos não estavam disponíveis. Dos 50 pacientes restantes, foram excluídas quatro das análises de acompanhamento devido a óbitos pós-operatórios durante a primeira internação (mortalidade pós-operatória precoce), sendo incluídas apenas nas análises de prevalência.

A média de idade dos pacientes foi de 62,9 anos (DP=11,3). No total, 38 pacientes eram do sexo masculino e 12 do sexo feminino. Os tumores localizavam-se no terço médio do estômago em 18 casos, no terço proximal em 14, e no terço distal em 13. O tamanho médio do tumor foi de 6,52cm ( $\pm 4,14$ ), o menor medindo 0,7cm, e o maior, 20cm em seus maiores diâmetros. Macroscopicamente, a forma mais comum de apresentação foi a ulcerativa-infiltrativa (classificação de Borrmann). Em relação à diferenciação tumoral, os tumores mais comuns foram moderadamente diferenciados (G2), representando 46% da nossa amostra.

A maioria dos pacientes (96%) apresentou tumores infiltrando a camada muscular, caracterizada como avançada, e em 39 casos (78%), os tumores invadiam a camada serosa ou órgãos adjacentes. Em 33 casos (66%) havia ao menos um linfonodo metastático. Dois pacientes (4%) tinham metástases à distância no momento da cirurgia, uma no lobo esquerdo do fígado e a outra um único implante no intestino delgado; ambas as lesões foram ressecadas juntamente com as lesões gástricas.

As principais características clínicas e patológicas dos pacientes estão apresentadas na tabela 1.

A maioria das células tumorais demonstrou intensa reatividade para o fator tecidual, e 100% dos tumores expressaram a proteína. Na quantificação da expressão de FT, 39 casos (78%) apresentaram expressão intensa (76-100% das células cancerosas coradas) (Tabela 2). Devido ao pequeno número de casos com menor intensidade de expressão, juntamos os grupos 1, 2 e 3 em uma nova categoria (0-75% de células cancerosas positivamente coradas). Portanto, para fins de análise estatística, categorizamos os pacientes em dois grupos: baixa expressão (escores 1 a 3) e alta expressão (escore 4).

Nós comparamos a expressão de FT com fatores prognósticos conhecidos no câncer gástrico, como tamanho do tumor, classificação de Borrmann e Lauren, invasão da parede gástrica, presença de

linfonodos positivos, estadiamento patológico e diferenciação tumoral. Não houve correlação estatística entre a expressão de FT e qualquer um desses fatores prognósticos (Tabela 3).

**Tabela 1.** Características dos pacientes (N=50).

Idade na admissão em anos: média [ $\pm$ DP]	62,9 [ $\pm$ 11,3]
Sexo [Masculino:Feminino]	3,1:1
Tamanho do tumor em cm: média [ $\pm$ DP]	6,5 [ $\pm$ 4,1]
Localização no estômago	
Superior	14 (28%)
Médio	18 (36%)
Inferior	13 (26%)
Todo o estômago	3 (6%)
Coto gástrico	2 (4%)
Tipo Borrmann	
0	2 (4%)
1	0 (0%)
2	15 (30%)
3	19 (38%)
4	14 (28%)
Subtipo de Lauren	
Intestinal	20 (40%)
Difuso	21 (42%)
Misto	9 (18%)
Diferenciação tumoral	
G1	1 (2%)
G2	23 (46%)
G3	17 (34%)
G4	9 (18%)
Estadiamento TNM	
I	10 (20%)
II	5 (10%)
III	17 (34%)
IV	18 (36%)

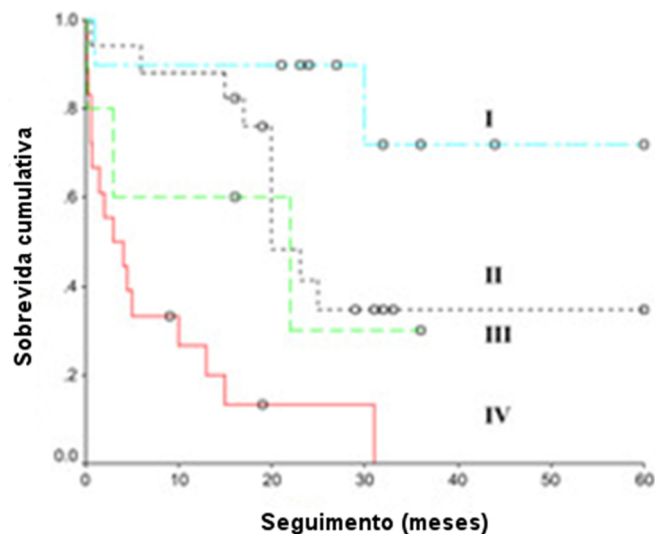
**Tabela 2.** Distribuição da expressão do fator tecidual em nossa amostra.

Expressão FT	Peças
1 (0-25%)	2 (4)
2 (26-50%)	5 (10)
3 (51-75%)	4 (8)
4 (76-100%)	39 (78)

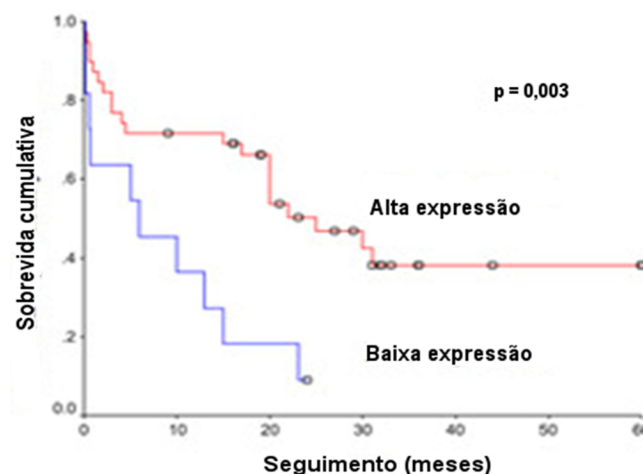
**Tabela 3.** Correlação entre expressão de FT e fatores prognósticos.

Variável	Baixa expressão de FT (N=11)	Alta expressão de FT (N=39)	p
Idade em anos	64,8±8,5	62,4±12	0,54
Tamanho do tumor (cm)	6,8±3,2	6,4±4,5	0,78
Borrmann IV	3 (27,3)	11 (29,7)	0,99
Lauren difuso	8 (72,7)	13 (33,3)	0,47
T3-T4	10 (90,9)	29 (74,4)	0,45
Linfonodos positivos	10 (90,9)	23 (59,0)	0,11
G3-G4	8 (72,7)	18 (46,2)	0,22
Estágio III-IV	10 (90,9)	25 (64,1)	0,18

O seguimento médio foi de 28,9 meses (intervalo de 1 a 60 meses). Apenas 19 (38%) pacientes estavam vivos no momento da análise. Dos 31 óbitos, quatro (8%) foram decorrentes de complicações pós-operatórias e o restante devido à progressão da doença. Em 22 pacientes, foi possível determinar o principal sítio de recidiva: carcinomatose peritoneal difusa em 12, recorrência peritoneal isolada em três, fígado em três, sítio anastomótico em dois, pulmão em um paciente e baço em um. O estágio da doença influenciou a sobrevida global, conforme representado na figura 2.

**Figura 2.** Sobrevida global por estágio.

Pacientes com uma expressão aumentada de FT tiveram uma sobrevida média de 33,6 meses (IC95%=25,3-41,9; EP=4,2), enquanto aqueles com baixa expressão tiveram uma sobrevida média de 9,74 meses (IC95%=4,51-14,97; EP=2,6). Este resultado foi estatisticamente significativo ( $p=0,0017$ ). A figura 3 representa as curvas de sobrevida de pacientes com expressão baixa e aumentada de FT.

**Figura 3.** Curvas de sobrevida para pacientes com expressão imuno-histoquímica de FT de alta intensidade (>75% das células cancerígenas) e de baixa intensidade (<75% das células cancerígenas).

Como a expressão de FT foi um fator estatisticamente significativo que influenciou a sobrevida global, foi realizada uma análise de regressão multivariada ajustada para os fatores

prognósticos mais conhecidos no câncer gástrico. Nesta análise, a expressão de FT não foi um fator prognóstico independente quando ajustado para idade, estágio tumoral, grau e classificações de Lauren e Borrmann (HR 0,58; IC95%=0,21-1,56;  $p=0,28$ ).

## **DISCUSSÃO**

A ressecção cirúrgica é o tratamento mais eficaz para o adenocarcinoma gástrico. Entretanto, a agressividade dessa neoplasia e sua propensão para a progressão local, nodal e sistêmica dificultam o diagnóstico precoce, e uma cirurgia potencialmente curativa não é uma opção para aproximadamente metade dos pacientes no momento do diagnóstico<sup>3</sup>. O mau prognóstico da doença e os níveis elevados de recidiva e óbitos com tratamento convencional justificam a busca de novos alvos terapêuticos.

A maioria dos nossos pacientes era do sexo masculino e tinha mais de 60 anos de idade, o que está de acordo com a literatura. Apesar do recente declínio da incidência de câncer gástrico nos países desenvolvidos, este continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade no Brasil, segundo dados publicados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA)<sup>16</sup>.

Diferentemente dos dados americanos, nos quais a maioria dos tumores era proximal<sup>17</sup>, em nosso estudo a maioria dos tumores ocorreu no terço distal do órgão. A localização da lesão é importante, pois definirá o tipo e a extensão da ressecção, a extensão da linfadenectomia e o tipo de reconstrução, todos fatores que podem influenciar a morbidade do procedimento e a mortalidade<sup>18</sup>.

O fator prognóstico mais importante no momento do diagnóstico do câncer gástrico é o estadiamento do tumor<sup>3</sup>. Infelizmente, a maioria dos cânceres gástricos em nossa série encontrava-se

avançada no momento do diagnóstico. Em apenas dois pacientes, os tumores foram classificados como precoces. Na literatura brasileira, em mais da metade dos casos houve metástases à distância ao diagnóstico<sup>19</sup>. A porcentagem de casos metastáticos no momento do diagnóstico também é alta na literatura internacional<sup>17</sup>. Em nossa série, a maioria dos pacientes foi classificada como estágio III ou IV, o que pode explicar o aumento da mortalidade pós-operatória (8%) observada. Na literatura publicada, os principais determinantes da mortalidade pós-operatória são a presença de doença concomitante, presença de metástases linfonodais, tamanho do tumor, experiência cirúrgica e idade do paciente. Pacientes com tumores de estágio III ou IV têm uma mortalidade cinco vezes maior do que pacientes com tumores de estágio I ou II<sup>20</sup>.

A extensão dos tumores através da parede gástrica e o envolvimento dos linfonodos são os principais fatores a definirem o estadiamento TNM nos carcinomas gástricos<sup>21</sup>. Na figura 2, confirmamos que a sobrevida está diretamente relacionada ao estadiamento em nossa amostra. A cura é frequentemente possível para pacientes diagnosticados com tumores em estágios iniciais. Como a incidência de carcinoma gástrico no Brasil não justifica o rastreamento de toda a população por meio de exames radiográficos ou endoscópicos, são necessárias políticas de saúde que ajudem a identificar indivíduos com maior risco para essas neoplasias.

Outro fator importante de mau prognóstico no câncer gástrico é a classificação de Borrmann, que avalia o grau de invasão da parede gástrica. O fato de que 66% dos nossos pacientes foram classificados como tendo tumores de Borrmann III ou IV pode explicar suas baixas taxas de sobrevivência. A classificação de Lauren, que estratifica os tumores em tipos intestinais e difusos, é frequentemente usada na clínica, por ser simples e reprodutível. Do ponto de vista epidemiológico,

o tipo intestinal é mais comum em áreas onde o risco de desenvolver carcinoma gástrico é maior, enquanto o tipo difuso tem uma distribuição uniforme entre áreas de alto e baixo risco de câncer gástrico. Especula-se que os tipos intestinal e difuso de câncer gástrico sejam, na verdade, duas doenças distintas, com características peculiares e fatores de risco específicos<sup>22</sup>. No Brasil, um estudo do Instituto Nacional de Câncer (INCA) sugeriu uma diminuição na incidência de tumores do tipo intestinal no Rio<sup>23</sup>, enquanto outro estudo com mais de 600 pacientes em São Paulo mostrou que o tipo intestinal está presente em mais de 60% de casos<sup>24</sup>. Em nosso estudo, o pequeno percentual de pacientes com tumores do tipo intestinal (40%) contrasta com a literatura nacional do Brasil, em que o tipo intestinal costuma ser o câncer predominante.

A expressão do FT e seu valor como fator prognóstico no câncer tem sido estudada em uma variedade de tumores, mas não no câncer gástrico. Em outros tipos de tumores, uma expressão aumentada de FT geralmente está associada à maior agressividade do tumor e a um pior prognóstico<sup>25</sup>. A relação entre câncer e coagulação é complexa e implica que o FT produzido por neoplasias malignas pode estar envolvido com um sistema de sinalização intracelular que age independentemente da cascata de coagulação na promoção do desenvolvimento tumoral<sup>26</sup>. Em nosso estudo, houve expressão imuno-

histoquímica de FT nas células de câncer gástrico de todos os 50 pacientes. Este grau de expressão sugere que este pode ser um alvo terapêutico útil no tratamento desta doença. Embora na maioria dos casos a expressão de FT tenha sido alta, para fins de análise dividimos os pacientes em grupos de alta e baixa expressão de FT para tentar correlacionar os achados com fatores prognósticos conhecidos e com sobrevida.

As análises dos nossos resultados foram surpreendentes de várias maneiras. Como mostrado na tabela 3, embora a significância estatística não tenha sido atingida, os fatores mais conhecidos de mau prognóstico no câncer gástrico foram mais associados a uma baixa expressão de FT, exceto a classificação de Borrmann. Esse achado pode explicar os resultados da análise de sobrevida mostrada na figura 3, na qual descrevemos uma sobrevida significativamente pior para pacientes com baixa expressão de FT em comparação com pacientes com expressão de FT aumentada. Em análises multivariadas, no entanto, quando ajustando para outros fatores prognósticos, o grau de expressão de FT não prediz de forma independente o prognóstico.

FT estava presente nos tecidos de todos os cânceres gástricos em nossa coorte. Embora o grau de expressão não tenha se correlacionado com outros fatores prognósticos ou com a sobrevida, acreditamos que possa ser um alvo útil para terapias antineoplásicas no futuro.

---

## A B S T R A C T

**Objective:** to study the expression of the tissue factor (TF) and its correlation with prognosis and survival in patients with gastric carcinoma. **Methods:** we measured the immunohistochemical expression of TF in 50 specimens of gastric adenocarcinomas from patients submitted to curative surgery. We then compared the intensity of its expression with clinical and pathological data, TNM staging, prognostic factors and survival. **Results:** all tumors displayed TF expression; the intensity of TF expression was not associated with TNM stage, clinical or pathological variables or general survival. **Conclusion:** TF has a high expression in gastric carcinoma, but that it is not useful as a prognostic marker.

**Keywords:** Thromboplastin. Immunohistochemistry. Stomach Neoplasms. Prognosis.

---

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization, I.A.f.R.o.C [Internet]. Estimated number of deaths, both sexes, worldwide (top 10 cancer sites) in 2012. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online=-analysis-multi-bars?mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&sex=0&cancer=29&type=1&statistic=0&prevalence=0&color\\_palette=default](https://gco.iarc.fr/today/online=-analysis-multi-bars?mode=cancer&mode_population=continents&population=900&sex=0&cancer=29&type=1&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default)
2. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin Endosc.* 2014;47(6):478-89.
3. The Society for Surgery of the Alimentary Tract [Internet]. Patient Care Guidelines. Surgical Treatment of Gastric Cancer. Beverly (MA): SSAT. c2004 [cited 2017]. Available from: [http://www.ssat.com/cgi-bin/guidelines\\_SurgicalTreatmentGastricCancer\\_EN.cgi](http://www.ssat.com/cgi-bin/guidelines_SurgicalTreatmentGastricCancer_EN.cgi)
4. Anand M, Brat DJ. Oncogenic regulation of tissue factor and thrombosis in cancer. *Thromb Res.* 2012;129 Suppl 1:S46-9.
5. Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4834-8.
6. Carmeliet P, Collen D. Molecules in focus: tissue factor. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30(6):661-7.
7. Kocatürk B, Versteeg HH. Tissue factor isoforms in cancer and coagulation: may the best isoform win. *Thromb Res.* 2012;129 Suppl 1:S69-75.
8. Higashi S, Iwanaga S. Molecular interaction between factor VII and tissue factor. *Int J Hematol.* 1998;67(3):229-41.
9. Osterud B. Tissue factor: a complex biological role. *Tromb Haemost.* 1997;78(1):755-8.
10. Mueller BM, Reisfeld RA, Edgington TS, Ruf W. Expression of tissue factor by melanoma cells promotes efficient hematogenous metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(24):11832-6.
11. Ueno T, Toi M, Koike M, Nakamura S, Tominaga T. Tissue factor expression in breast cancer tissues: its correlation with prognosis and plasma concentration. *Br J Cancer.* 2000;83(2):164-70.
12. Abdulkadir SA, Carvalhal GF, Kaleem Z, Kisiel W, Humphrey PA, Catalona WJ, et al. Tissue factor expression and angiogenesis in human prostate carcinoma. *Hum Pathol.* 2000;31(4):443-7.
13. Sawada M, Miyake S, Ohdama S, Matsubara O, Masuda S, Yakumaru K, et al. Expression of tissue factor in non-small-cell lung cancers and its relationship to metastasis. *Br J Cancer.* 1999;79(3-4):472-7.
14. Yamashita H, Kitayama J, Ishikawa M, Nagawa H. Tissue factor expression is a clinical indicator of lymphatic metastasis and poor prognosis in gastric cancer with intestinal phenotype. *J Surg Oncol.* 2007;95(4):324-31.
15. Lo L, Valentine H, Harrison J, Hayes S, Welch I, Pritchard S, et al. Tissue factor expression in the metaplasia-adenoma-carcinoma sequence of gastric cancer in a European population. *Br J Cancer.* 2012;107(7):1125-30.
16. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil. PDF file. Rio de Janeiro: INCA; 2014. Available from: [http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Estimativa\\_2014.pdf](http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Estimativa_2014.pdf)
17. Carneiro F. Stomach cancer. In: Steward BW, Wild CP, editors. *World Cancer Report 2014*. PDF file. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. p. 383-391. Available from: <https://inovelthng.files.wordpress.com/2016/11/world-cancer-report.pdf>
18. Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Kosaka T, et al. Tumor diameter as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(7):1959-67.
19. Lourenço LG, Hamada GS. Gastric cancer in Brazil. *Gastric Cancer.* 2001;4(2):103-5.
20. Toneto MG, Moreira LF, Jeckel Neto E, Souza HP. Gastrectomia em pacientes idosos: análise dos fatores relacionados a complicações e mortalidade. *Rev Col Bras Cir.* 2004;31(6):373-9.
21. Chae S, Lee A, Lee JH. The effectiveness of the new (7th) UICC N classification in the prognosis evaluation of gastric cancer patients: a comparative study between the 5th/6th and 7th UICC N classification. *Gastric Cancer.* 2011;14(2):166-71.
22. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline of gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev.* 1986;8:1-27.



23. Abib AR, Oliveira IM, Koifman S. Histopatologia do câncer de estômago (classificação de Lauren) em amostra de pacientes hospitalares no Rio de Janeiro, 1980-1995. *Cad Saúde Pública*. 1997;13(Supl 1):S99-S104.
24. Marigo C, Okuyama MH, Santo GC. Tipos histológicos e mortalidade por câncer gástrico em São Paulo. *Cad Saúde Pública*. 1997;13(Supl1):S93-7.
25. Kakkar AK, Chinswangwatanakul V, Tebbutt S, Lemoine NR, Williamson RC. A characterization of the coagulant and fibrinolytic profile of human pancreatic carcinoma cells. *Haemostasis*. 1998;28(1):1-6.
26. Shoji M, Hancock WW, Abe K, Micko C, Casper KA, Baine RM, et al. Activation of coagulation and angiogenesis in cancer: immunohistochemical localization in situ of clotting proteins and vascular endothelial growth factor in human cancer. *Am J Pathol*. 1998;152(2):399-411.

Recebido em: 09/10/2018

Aceito para publicação em: 11/10/2018

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Gustavo Franco Carvalhal

E-mail: gcarvalhal@terra.com.br

