



# ANÁLISE DA IMUNOEXPRESSÃO DE MUCINAS (MUC1, MUC2, MUC 5AC E MUC6), E-CADERINA E CDX2 CORRELACIONANDO COM ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS NO CARCINOMA GÁSTRICO PRECOCE.

Lopes, LR; Meirelles, LR; Rocha, LM



Departamento de Cirurgia; Faculdade de Ciências Médicas, CP 6111  
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O câncer de estômago continua sendo o terceiro mais freqüente tumor maligno no mundo. Uma das maneiras de melhorar os índices de sobrevida dos pacientes é o diagnóstico precoce.

Segundo a Sociedade Japonesa para Pesquisa de Câncer Gástrico, o Câncer Gástrico Precoce é aquele cuja profundidade de invasão é limitada à mucosa ou submucosa, independentemente de sua extensão na superfície (lateralidade) e da presença ou não de metástases (linfonodais e/ou à distância) na ocasião do diagnóstico.

As células epiteliais da mucosa gástrica normal expressam MUC1, MUC5AC e MUC6, porém não expressam MUC2, que é um marcador típico do fenótipo intestinal da célula epitelial. Alterações no padrão de expressão das mucinas são descritas no carcinoma e na metaplasia intestinal.

Existem muitas evidências sobre a importância da E-caderina em inibir a invasão tumoral. Altos níveis de E-caderina em certos tumores se relaciona a uma menor ocorrência de metástases.

A expressão de CDX2 é fortemente associada com a expressão do fenótipo intestinal em carcinomas gástricos precoces, mas permanece obscuro se isto tem algum significado clínico-patológico.

## OBJETIVOS

Analisar a expressão imunistoquímica de Mucinas (MUC1, MUC2, MUC5AC e MUC6), E-caderina e CDX2 em Carcinomas Gástricos Precoces e correlacionar os resultados obtidos com subtipo histológico, estadiamento patológico, evolução clínica e sobrevida dos pacientes diagnosticados com Câncer Gástrico Precoce no Gastrocentro do Hospital das Clínicas da UNICAMP, no período de 1990 a 2006.

Realizar uma avaliação das características clínico-patológicas dos casos de Câncer Gástrico Precoce, diagnosticados no Gastrocentro da UNICAMP, no período de 1990 a 2006.

Atualizar a casuística de Câncer Gástrico Precoce do Serviço de Endoscopia Digestiva do Gastrocentro da Universidade Estadual de Campinas, no período de 1990 a 2006.

## METODOLOGIA

O material constitui-se de lâminas que serão obtidas a partir de gastrectomias (parciais ou totais) ou mucosotomias (ressecção endoscópica) já realizadas em pacientes acompanhados no Hospital das Clínicas da UNICAMP, no período de 1990 a 2006, com diagnóstico de carcinoma gástrico precoce. Estas lâminas serão arquivadas no Laboratório de Anatomia Patológica do Gastrocentro/UNICAMP.

Os carcinomas foram classificados endoscopicamente de acordo com a Classificação da Sociedade Japonesa de Endoscopia, em Tipo I (protruso), Tipo II (superficial), com três subtipos: IIa, IIb e IIc e Tipo III (escavado).

Os produtos de gastrectomia (parcial ou total) após fixação, foram incluídos em parafina e cortados com espessura de 6 micrômetros e corado pela hematoxilina-eosina.

O material incluído em parafina será submetido a estudo imunistoquímico de acordo com o protocolo de rotina do Laboratório de Imunistoquímica/Hibridização in situ (CAISM). Serão analisados os seguintes marcadores: MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6, CDX2 e E-caderina.

Será realizada uma análise quantitativa e a análise estatística será realizada no Serviço de Estatística da Comissão de Pesquisa da FCM-UNICAMP.

## RESULTADOS

Até o momento, a casuística é composta por 98 pacientes com diagnóstico de carcinoma gástrico precoce. Corroborando os dados de outros estudos científicos, foi observado que a prevalência de câncer gástrico é, em geral, duas vezes maior em homens do que em mulheres (Gráfico 1).

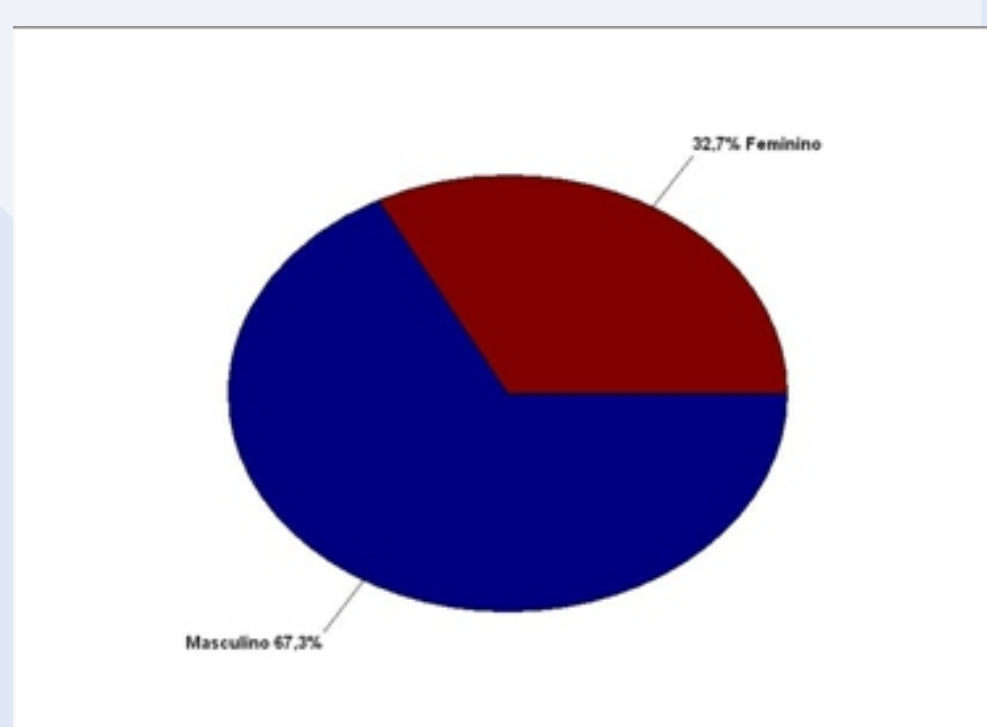


Gráfico 1

Obtivemos em nosso estudo 32,7% de diagnósticos de câncer gástrico precoce no sexo feminino e 67,3% no sexo masculino.

Segundo estimativas publicadas pelo INCA em 2006, cerca de 65% dos pacientes diagnosticados com câncer gástrico têm mais de 50 anos. Em nossa casuística, pudemos verificar que os pacientes têm o diagnóstico de câncer gástrico precoce em média aos 63,5 anos de idade (29-82 anos), com picos aos 53, 65, 72 e 73 anos.

## RESULTADOS

De acordo com alguns estudos, as lesões pépticas aparecem mais freqüentemente na região pré-pilórica e na incisura angular. Portanto, lesões em outras regiões do estômago devem ser encaradas, em princípio, como neoplásicas. Em nosso estudo, a localização preferencial da neoplasia foi verificada no antro, com 54,1% dos casos, seguida pelo corpo gástrico com 20,4%.

Aproximadamente metade dos pacientes tinham profundidade de invasão limitada à mucosa e a outra metade limitada à submucosa.

Os tipos macroscópicos predominantes são o TIPO MISTO: IIc+III, e o TIPO IIc. Este achado confirma uma característica presente também em outros estudos que constataram que as lesões deprimidas são mais comuns do que as lesões polipóides (Gráfico 2).

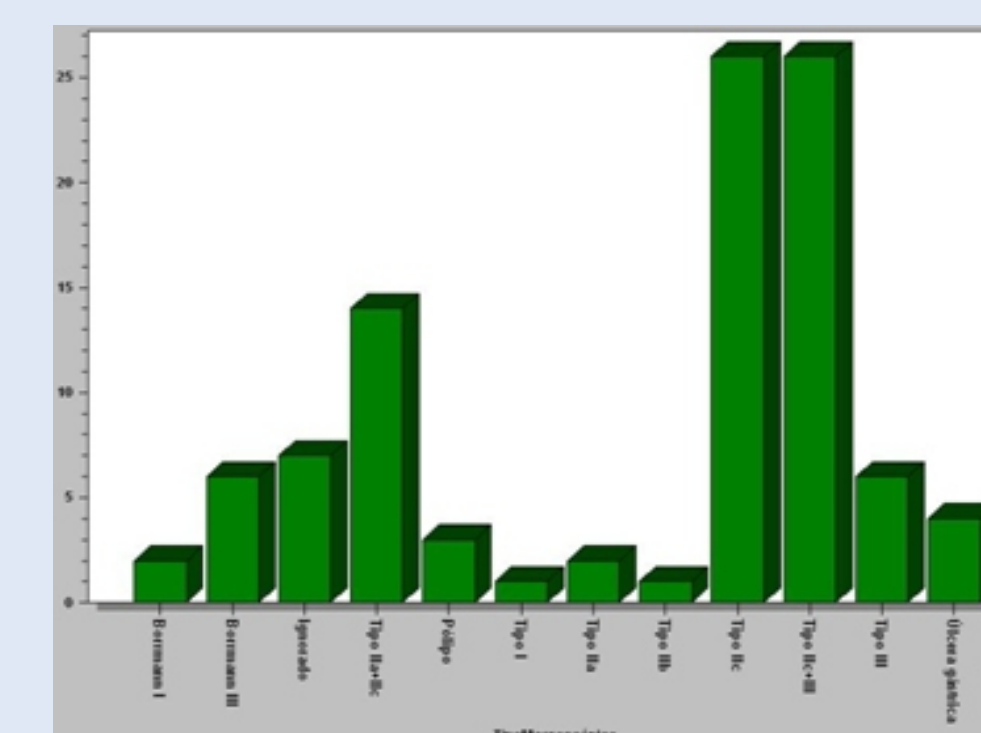


Gráfico 2

Em relação aos fatores prognósticos para câncer gástrico, sabemos que a patogênese deste tipo de câncer está fortemente relacionada à infecção pelo *Helicobacter pylori*, que leva a um processo inflamatório com consequente indução de danos oxidativos, que podem estar relacionados a condições pré-neoplásicas. O *H. pylori* foi encontrado em nosso estudo em 3,1% dos casos. É importante ressaltar ainda que a prevalência de infecção por *H. pylori* aumenta com a idade.

Gastrite crônica atrófica e metaplasia intestinal também estão incluídas entre as principais lesões precursoras do carcinoma gástrico. Em nosso estudo, a gastrite crônica atrófica está presente em 16,3% dos casos. A metaplasia intestinal, que consiste na substituição do epitélio gástrico por epitélio com característica da mucosa intestinal, e quase sempre está associada com a gastrite crônica ativa, está presente em 33,7% dos casos.

Em relação ao estadiamento clínico, foi constatado que a maioria dos pacientes (81,6%) apresentava-se no Estágio I, enquanto que 10,2% no Estágio IIB (Gráfico 3).

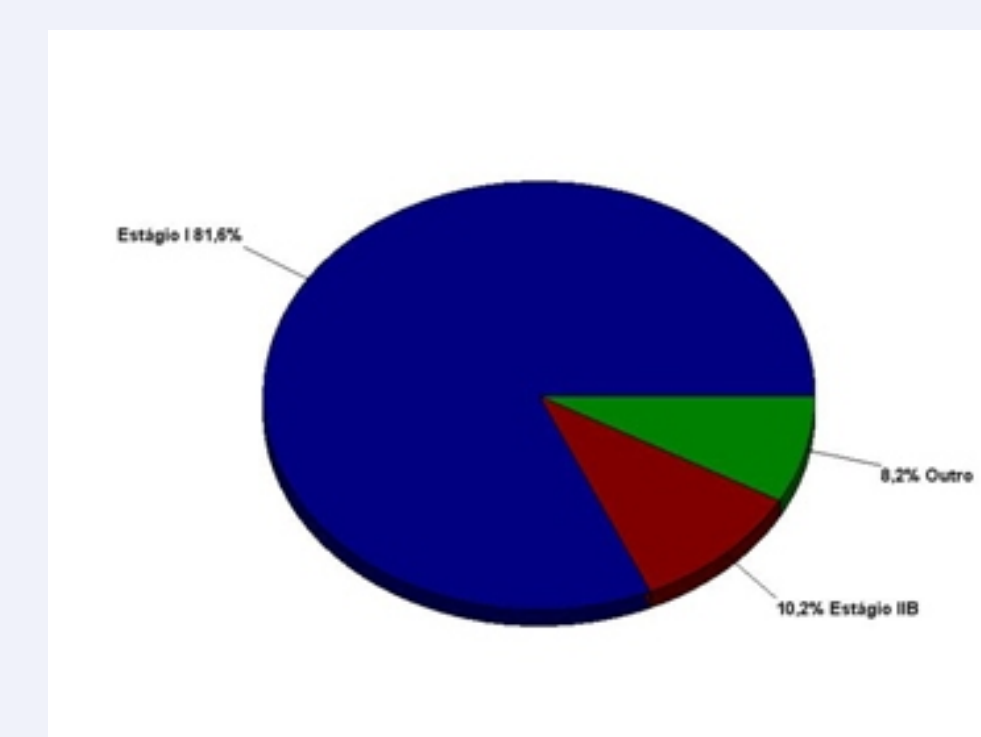


Gráfico 3

Quanto ao estadiamento patológico, a maioria dos casos foi classificada com pT1a N0 M0, seguidos de pT1b N0 M0. A invasão carcinomatosa angiolinfática em nosso estudo foi observada em 16,3% dos casos e a presença de metástase hematogênica em apenas 5,2% dos casos. O tipo de linfadenectomia predominante nas cirurgias de câncer gástrico precoce realizadas em nosso serviço foi a linfadenectomia à D2 (dissecção completa dos linfonodos dos grupos 1 e 2) realizada em 56,1% dos casos.

Quanto ao tipo de cirurgia, em aproximadamente metade dos casos (46,9%) foi feita GTSA+Y (Gastrectomia subtotal + Reconstrução em Y-Roux) e em 29,6% foi realizado GTSA+BI (Gastrectomia subtotal + Reconstrução Billroth I). A maioria não teve nenhum tipo de complicação cirúrgica.

## REFERÊNCIAS

- Disponível em: <http://www.inca.gov.br>
- Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006>
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999;49:33-64.
- Yokota T, Takahashi N, Teshima S, et al. Early gastric cancer in the young: clinicopathological study. Aust N Z J Surg 1999;69:443-446.
- Lim S, Lee HS, Kim HS, Kim YI, Kim WH. Alteration of E-cadherin-mediated adhesion protein is common, but microsatellite instability is uncommon in young age gastric cancers. Histopathology 2003;42:128-136.
- Koeh JB, Karpel MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. Ann Surg Oncol 2000;7:346-351.
- Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. Gut 1997;41:142-50. Baik SC. Increased oxidative DNA damage in infected human gastric mucosa. Cancer Res 1996;56: 1279-82.
- Folli S, Dente M, Dell'Amore D, et al. Early gastric cancer: Prognostic factors in 223 patients. Br J Surg 1995;82:952-56.20. Fox JG, Wang TC. Helicobacter pylori infection: pathogenesis. Curr Opin Gastroenterol 2002;18: 15-25.
- Farley DR, Donohue JH. Early gastric cancer. Surg Clin North Am 1992;72:401.
- Meirelles, LR. Tumores do trato gastrintestinal. Patologia Diagnóstica de Tumores. Campinas/SP: Imprensa Digital do Brasil Gráfica e Editora Ltda. 2004;p. 299-320.
- Sue-Ling HM, Martin I, Griffith J, et al. Early gastric cancer: 46 cases treated in one surgical department. Gut 1992;33:1318-22.
- Abreu E. A prevenção primária e detecção do câncer de estômago. Cad Saúde Publica 1997;13(1):105-8.
- Nakamura T, Yao T, Niho Y, Tsuneyoshi M. A clinicopathological study in young patients with gastric carcinoma. J Surg Oncol 1999;71:214-219.
- Eguchi T, Takahashi Y, Yamagata M, Kasahara M, Fujii M. Gastric cancer in young patients. J Am Coll Surg 1999;188:22-26.
- Fox JG, Wang TC. Helicobacter pylori infection: pathogenesis. Curr Opin Gastroenterol 2002;18: 15-25.
- Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, Bloom BS, Bandekar RR, Scheiman JM. Clinical and economic effects of population-based Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer. Arch Intern Med 1999; 159: 142-8.
- Mera R, Fontham ET, Bravo LE et al. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. Gut 2005; 54: 1536-40.
- Fernandez F, José Ignacio, De Aretxabala U, Xabier, Santander D, Ricardo et al. Detection of gastric preneoplastic lesions with serum levels of pepsinogen in Chilean subjects. Rev. méd. Chile, Dec. 2007, vol.135, no.12, p. 1519-1525. ISSN 0034-9887.
- Smith WJ, Brennan MF. Surgical treatment for gastric cancer. Surg Clin North Am 1992; 72:381-399.
- Lauren T. The two histologic main types of gastric carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand 1965;64:34.
- Ocaña LFO, Cárdenas SAC, Crocifoglio VA, et al. Preoperative multivariate prediction of morbidity after gastrectomy for adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2000;7:281-8.
- Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, et al. Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? Eur J Cancer 1998;34: 1480-9.
- Kim J-P. Surgical results in gastric cancer. Sem Surg Oncol 1999;17: 132-8.
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, Van de Velde C.J.H. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. The New England Journal of Medicine. March 1999, Vol. 340 No. 12, p. 980-914.
- Xu Y-Y, Huang B.J, Sun Z, Lu C, Liu Y-P. Risk factors for lymph node metastasis and evaluation of reasonable surgery for early gastric cancer. World J Gastroenterol, 2007 October 14; 13(38): 5133-5138.
- Longmire WP. A Current View of Gastric Cancer in the US. ANNALS OF SURGERY, Nov. 1993, Vol. 218, No. 5, p.579-582.

