

A PRESENÇA DE METÁSTASES EM LINFONODOS REGIONAIS ESTÁ ASSOCIADA AO TAMANHO TUMORAL E PROFUNDIDADE DE INVASÃO NO ADENOCARCINOMA GÁSTRICO ESPORÁDICO

The presence of metastases in regional lymph nodes is associated with tumor size and depth of invasion in sporadic gastric adenocarcinoma

Eduardo CAMBRUZZI¹, Andreza Mariane de AZEREDO², Ardala KRONHART²,
Katia Martins FOLTZ², Cláudio Galeano ZETTLER³, Karla Lais PÊGAS³

Trabalho realizado no Hospital Conceição de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

DESCRITORES - Adenocarcinoma. Patologia. Gastropatias. Prognóstico.

RESUMO - Racional: O adenocarcinoma gástrico é encontrado mais frequentemente em homens acima de 50 anos sob a forma de lesão antral. A neoplasia apresenta características histopatológicas heterogêneas e prognóstico ruim (sobrevivida média de 15% em cinco anos). **Objetivo:** Estimar a relação entre a presença de metástases nodais e demais fatores prognósticos no adenocarcinoma gástrico esporádico. **Método:** Foram avaliados 164 casos consecutivos de adenocarcinoma gástrico previamente submetidos à gastrectomia (parcial ou total), sem evidências clínicas de metástase à distância, sendo determinadas as seguintes variáveis: topografia da lesão, tamanho tumoral, configuração macroscópica segundo Borrmann, grau histológico, lesão precoce ou avançada, subtipo histológico segundo Lauren, presença de células em anel de sinete, grau de invasão, status dos linfonodos perigástricos, invasão angiolímfática/perineural e estadiamento. **Resultados:** Foram encontradas 21 lesões precoces (12,8%) e 143 avançadas (87,2%) com predomínio de lesões T3 (n=99/60,4%) e N1 (n=62/37,8%). O status nodal esteve associado à profundidade de invasão (p<0,001) e tamanho tumoral (p<0,001). O estadiamento esteve relacionado à idade (p=0,048), grau histológico (p=0,003) e presença de células em anel de sinete (p=0,007), invasão angiolímfática (p=0,001) e invasão perineural (p=0,003). **Conclusão:** No adenocarcinoma gástrico, o envolvimento linfonodal, o tamanho tumoral e a profundidade de invasão são dados histopatológicos associados ao padrão de crescimento/disseminação neoplásico, sugerindo que a dissecação ampla de linfonodos perigástricos seja etapa fundamental no tratamento cirúrgico destes pacientes.

Correspondência:
Eduardo Cambruzzi
E-mail: dudacambuzzi@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 09/07/2013
Aceito para publicação: 18/10/2013

HEADINGS - Adenocarcinoma. Pathology. Stomach diseases. Prognosis.

ABSTRACT - Background: Gastric adenocarcinoma is more often found in men over 50 years in the form of an antral lesion. The tumor has heterogeneous histopathologic features and a poor prognosis (median survival of 15% in five years). **Aim:** To estimate the relationship between the presence of nodal metastasis and other prognostic factors in sporadic gastric adenocarcinoma. **Method:** Were evaluated 164 consecutive cases of gastric adenocarcinoma previously undergone gastrectomy (partial or total), without clinical evidence of distant metastasis, and determined the following variables: topography of the lesion, tumor size, Borrmann macroscopic configuration, histological grade, early or advanced lesions, Lauren histological subtype, presence of signet ring cell, degree of invasion, perigastric lymph node status, angiolymphatic/perineural invasion, and staging. **Results:** Were found 21 early lesions (12.8%) and 143 advanced lesions (87.2%), with a predominance of lesions classified as T3 (n=99/60, 4%) and N1 (n=62/37, 8%). The nodal status was associated with depth of invasion (p<0.001) and tumor size (p<0.001). The staging was related to age (p=0.048), histological grade (p=0.003), and presence of signet ring cells (p = 0.007), angiolymphatic invasion (p = 0.001), and perineural invasion (p=0.003). **Conclusion:** In gastric cancer, lymph node involvement, tumor size and depth of invasion are histopathological data associated with the pattern of growth/tumor spread, suggesting that a wide dissection of perigastric lymph nodes is a fundamental step in the surgical treatment of these patients.

INTRODUÇÃO

As neoplasias gástricas constituem grupo heterogêneo de neoplasias, correspondendo em sua maioria ao adenocarcinoma. O câncer gástrico compromete principalmente indivíduos acima de 50 anos de idade, e as taxas de incidência da doença para os homens são aproximadamente o dobro das mulheres. Geralmente, os que desenvolvem câncer gástrico estão concentrados nos estratos econômicos mais baixos. Os fatores de risco incluem infecção por *Helicobacter pylori*, a perda de expressão de E-caderina, a mutação do gene p53, a superexpressão de ciclina D1 e EGFR e o consumo de alimentos nitrosados. O adenocarcinoma pode comprometer diferentes regiões do estômago, assim como apresentar diferentes formas macroscópicas e padrões histológicos^{1,2,5,6,17}. Lauren descreveu inicialmente que o câncer de estômago ocorria em duas formas principais que diferiam em sua estrutura e comportamento: tipo intestinal e o difuso. O tipo intestinal consiste em glândulas semelhantes às intestinais, acomete mais o antro, e corresponde ao padrão que mais frequentemente desenvolve invasão vascular e metástases hepáticas. O tipo difuso é constituído por células malignas pouco coesas em meio à estroma desmoplásico, compromete mais frequentemente o corpo, e é propenso a disseminação peritoneal¹². A distinção entre estes tipos parece ser dado relevante na avaliação prognóstica do tumor^{1,2,5,6,12,17}.

O prognóstico é pobre, com média de apenas 10-15% de sobrevivência em cinco anos, mesmo em pacientes que receberam gastrectomia curativa anterior. Fatores prognósticos independentes parecem não estar associados ao tamanho do tumor e configuração macroscópica; os adversos incluem pacientes com mais de 70 anos, localização proximal e invasão angiolímfática. A sobrevivência é mais elevada no tipo intestinal uma vez que estes tumores ocorrem em jovens e com lesões menos avançadas. O determinante mais poderoso do prognóstico é o estágio patológico, que pode ser estabelecido com o sistema TNM^{1,2,3,5,17,18,20}.

No presente estudo, os autores avaliam 164 casos distintos de adenocarcinoma gástrico, a fim de determinar a associação entre metástases linfonodais e diferentes fatores prognósticos.

MÉTODO

Estudo analítico, transversal e retrospectivo, onde os autores analisaram 164 casos distintos de adenocarcinoma gástrico, sem evidências clínicas de metástases à distância, compreendendo período de estudo igual a 120 meses (entre janeiro de 2001 e dezembro de 2011). A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética do Grupo Hospitalar Conceição. Os casos da amostra corresponderam aos espécimes

cirúrgicos de gastrectomia parcial ou total, sendo previamente avaliados no laboratório de patologia do Hospital Conceição de Porto Alegre, RS. Todas as amostras foram inicialmente fixadas em formalina 10% e incluídas em parafina. Para comprovação diagnóstica de adenocarcinoma gástrico, seguindo os critérios histopatológicos determinados pela Organização Mundial da Saúde, foram realizados cortes histológicos de três micrômetros de espessura para cada amostra, submetidos à coloração por H&E. Todos os casos foram avaliados por dois patologistas, individualmente ou em conjunto. Foram excluídas todas as amostras que correspondiam apenas à biópsia de estômago, os demais tipos histológicos de neoplasias primárias e secundárias do estômago, assim como o produto de ressecções gástricas por doenças não neoplásicas. Em cada caso foram determinados os seguintes dados anatomopatológicos: topografia da lesão (cárdia, fundo, corpo e antro); tamanho do tumor em centímetros no maior eixo da lesão; configuração macroscópica das lesões avançadas segundo a classificação de Borrmann^{1,17}; grau de diferenciação (pouco diferenciado, moderadamente diferenciado e bem diferenciado); lesão precoce ou avançada; subtipo histológico segundo a classificação de Lauren (intestinal, difuso ou misto); grau de invasão (mucosa, submucosa, muscular, serosa) e extensão à órgãos adjacentes; presença de células em anel de sinete; presença de invasão angiolímfática e perineural; presença de metástases em linfonodos perigástricos; estadiamento segundo a classificação TNM.

A análise estatística foi realizada através de tabelas e variáveis descritivas (média e desvio-padrão). Para verificar a associação entre a presença de metástase e as outras variáveis foram utilizados os testes do qui-quadrado e o Exato de Fisher. Para a comparação da idade e o tamanho do tumor entre os casos com presença e ausência de metástase foi utilizado o teste t-student para amostras independentes. Os resultados foram considerados significativos ao nível de significância máximo de 5%. Para o processamento e análise foi utilizado o software estatístico SPSS versão 10.0.

RESULTADOS

Dentre os 164 casos da amostra, foi encontrada média de idade igual a 66,69 anos ($\pm 8,568$), com predomínio da neoplasia no sexo masculino (n=111/67, 68%). O tamanho tumoral médio correspondeu a 6,45 cm ($\pm 3,228$), sendo obtida média igual a 13,6 linfonodos isolados em cada espécime. Foram encontradas 21 lesões precoces (12,8%) e 143 lesões avançadas (87,2%), com predomínio de lesões classificadas como T3 (n=99/60, 4%) e N1 (n=62/37,8%). O status nodal esteve associado à profundidade de invasão (p<0,001) e tamanho tumoral (p<0,001). O tamanho médio do tumor entre os casos

com presença de metástases em linfonodos foi igual a 7,2 cm, enquanto nos com ausência de correspondeu a 4,6 cm. O estadiamento esteve relacionado à idade ($p=0,048$), grau histológico ($p=0,003$), e presença de células em anel de sinete ($p=0,007$), invasão angiolinfática ($p=0,001$) e invasão perineural ($p=0,003$). A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos.

TABELA 1 - Associação entre as variáveis analisadas

		n - %	Status nodal (p)	Estadiamento patológico (p)
Grau de diferenciação	Bem	18 - 10,98%	0,269	0,003
	Moderadamente	68 - 41,46%		
	Pouco	78 - 47,56%		
Padrão histológico segundo Laurén	Difuso	54 - 32,90%	0,793	---
	Intestinal	99 - 60,40%		
	Misto	11 - 6,70%		
Tamanho tumoral	≤ 3,0 cm	23 - 14,02%	0,001	---
	3,1 - 4,9 cm	49 - 29,88%		
	≥ 5,0 cm	92 - 56,10%		
Conformação macroscópica segundo Borrmann - lesões avançadas	I	20 - 13,98%	---	---
	II	35 - 24,47%		
	III	77 - 53,86%		
	IV	11 - 7,69%		
Topografia	Cárdia	10 - 6,09%	---	---
	Fundo	4 - 2,45%		
	Corpo	58 - 35,37%		
	Antro	92 - 56,09%		
Células em anel de sinete presentes		52 - 31,7%	0,592	0,007
Invasão neoplásica angiolinfática presente		113 - 68,9%	---	0,001
Invasão neoplásica perineural presente		53 - 32,32%	---	0,003
Margens cirúrgicas livres de neoplasia		137 - 83,54%	---	---
Classificação TNM	T1	21 - 12,80%	0,001	---
	T2	20 - 12,19%		
	T3	100 - 60,98%		
	T4	23 - 14,02%		
	N0	51 - 31,10%	---	---
	N1	62 - 37,80%		
	N2	32 - 19,51%		
	N3	19 - 11,58%		
	M0	164 - 100%	---	---
	M1	0 - 0%		

DISCUSSÃO

O INCA cita taxa estimada de 20.090 novos casos de câncer gástrico em 2012, sendo 12.670 casos em homens e 7.420 em mulheres, o que representaria a quinta maior incidência de tumores malignos no Brasil⁷. O adenocarcinoma representa cerca de 95% das neoplasias malignas do estômago, sendo que estimativas globais sugerem que este processo tumoral seja a quarta forma mais frequente de câncer e a segunda mais comum de morte por câncer no mundo. A incidência dessa neoplasia apresenta variação considerável, sendo particularmente alta em vários países, acometendo mais frequentemente grupos socioeconômicos mais baixos e exibindo relação homem/mulher de aproximadamente 2:1. A infecção por *Helicobacter pylori*, especialmente desde a infância, a história familiar de câncer gástrico, o baixo nível socioeconômico, a produção endógena de nitrosaminas, a alta ingestão de compostos nitrosados e irritantes, e o baixo consumo de frutas e verduras representam os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer gástrico. Além desses fatores, as mutações na proteína

p53, as alterações na expressão da E-caderina e a possível progressão de casos de gastrite atrófica também parecem favorecer a transformação maligna da mucosa gástrica. A taxa de sobrevida para esta neoplasia em cinco anos é de aproximadamente 22%, com um período de sobrevida estimado em cerca de 15 meses. Os fatores que influenciam a sobrevida correspondem ao tamanho do tumor, profundidade de invasão da serosa, presença de metástase em linfonodos regionais e à distância e estágio da doença^{2,3,5,8,9,13,17,18,22}.

Moghimi-Dehkordi et al avaliaram 746 pacientes com câncer gástrico, e encontraram 530 em homens com média de idade igual a 60,5 anos e 216 casos em mulheres com idade média de 57,5 anos¹⁶. Santoro et al dividiu 603 pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico em dois grupos: um com idade inferior a 45 anos, e o outro variando entre 46-75 anos. No grupo mais jovem, 53% corresponderam a mulheres, 73% apresentaram o padrão difuso de Lauren, 59% foram classificados como N2-3, e 49% dos pacientes estavam em estágio clínico IV. A sobrevida em ambos os grupos foi similar (32% entre cinco a 10 anos)¹⁹. Bando et al sugerem que a idade é melhor indicador prognóstico que o status nodal em pacientes com câncer gástrico precoce. Dos 4321 indivíduos analisados, a sobrevida global foi de 90,2%; porém, para ambos os sexos, aqueles que tinham idade acima de 80 anos mostraram sobrevida abaixo de 30%². Kim et al descreveram que a idade acima de 60 anos foi o único fator prognóstico relevante em pacientes com câncer gástrico precoce, enquanto que o prognóstico daqueles com câncer gástrico avançado esteve associado com invasão neoplásica angiolinfática e grau de invasão¹⁰.

O adenocarcinoma gástrico acomete mais frequentemente o antro (cerca de 50% a 60% dos casos), e pacientes com câncer gástrico precoce apresentam sobrevida média em cinco anos estimada em 90-95%; nas lesões classificadas como avançadas esta taxa é de aproximadamente 15%^{1,4,8,9,14,17,18}. Shiraishi et al avaliaram um grupo de 95 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma gástrico medindo 10 cm ou mais de diâmetro, e determinaram sobrevida mediana igual a 15 meses. Neste grupo de pacientes, a presença de metástase em linfonodos regionais, de metástase hepática e invasão da serosa foram os fatores relevantes associados ao prognóstico da neoplasia²⁰. Liu et al, concluíram que, entre 591 pacientes com câncer gástrico, o prognóstico estava associado ao grau de invasão e à presença de metástase em linfonodos regionais, não havendo associação com o tamanho tumoral¹⁵. Wang et al determinaram bom prognóstico nos tumores que mediam menos de 2,5 cm²⁴.

Apresença de metástases em linfonodos regionais, a profundidade de invasão e o grau de diferenciação são considerados os fatores prognósticos mais

importantes associados^{3,8,9,10,11,17,18,21,25}. Os resultados do presente estudo indicaram que não houve relação estatística relevante entre o status nodal e grau histológico ($p=0,269$), presença de células em anel de sinete ($p=0,592$) e padrão histológico de Lauren ($p=0,793$), mas favoreceu associação com a profundidade de invasão ($p=0,001$). A presença de metástases em linfonodos regionais foi encontrada acima de 50% dos espécimes de gastrectomia, provavelmente em virtude de tratar-se de neoplasia geralmente assintomática até estágios avançados da doença. Os subtipos intestinal, difuso e misto de Lauren parecem ter base patogênica diferente. O intestinal predomina em áreas de alto risco e parece se desenvolver a partir de lesões precursoras, enquanto a incidência do tipo difuso é relativamente constante e não tem lesões precursoras identificáveis. O tipo intestinal tem idade média de incidência de 55 anos e relação homem/mulher de 2:1. O câncer gástrico difuso ocorre em pacientes mais jovens (idade média de 48 anos) e apresenta prevalência semelhante entre homens e mulheres^{3,8,9,11,13,14,17,18}. Lemes et al, em estudo envolvendo 289 peças de gastrectomia, encontraram a presença de tipo intestinal de Lauren em 178 amostras (62%), com predomínio das lesões no sexo masculino ($n=116$) e de Borrmann I ou II. Neste grupo, 230 peças correspondiam a câncer gástrico avançado¹³.

Segundo Liu et al, a presença de invasão neoplásica angiolímfática é um importante fator prognóstico para cânceres gástricos que não tenham metástases em linfonodos. Dentre os 188 pacientes analisados por esse autor, 158 pacientes foram alocados no estadiamento T1N0M0 e 30 pacientes T1N1M0, sendo que a taxa de sobrevida foi menor nos casos que a presença de invasão linfática foi detectada¹⁵. De acordo com Chi et al. 85 pacientes com câncer gástrico em estágio T3 e medindo acima de 8 cm tiveram sobrevida igual a 33,8% em cinco anos⁴. An et al encontraram sobrevida em cinco anos igual a 26,7% para os casos de adenocarcinoma gástrico de padrão IV de Borrmann, e acima de 61,2% para os padrões I, II e III¹.

CONCLUSÃO

A presença de metástases em linfonodos perigástricos esteve associada à profundidade de invasão e tamanho tumoral, assim como o estágio patológico mostrou relação com a idade e grau histológico. Desta forma, a detecção precoce das neoplasias gástricas e a ressecção ampla dos tecidos perigástricos são fatores fundamentais na terapêutica e melhora da sobrevida dos pacientes portadores desta neoplasia.

1. An J, Kang TH, Choi MG et al. Borrmann Type IV: An Independent Prognostic Factor for Survival in Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg* 2008, 12 (8): 1364-1369.
2. Bando E, Kojima N, Kawamura T et al. Prognostic value of age and sex in early gastric cancer. *Br J Surg* 2004, 91(9): 1197-1201.
3. Carneiro F, Sobrinho-Simões M. Metastatic pattern of gastric carcinoma. *Hum Pathol* 1996, 27: 213-214.
4. Chi Z, Huang CM, Zheng CH et al. Prognostic significance of tumor size in T3 gastric cancer. *Chin J Gastroint Surg* 2011, 12 (2): 114-6.
5. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006, 12 (3): 354-62.
6. He MM, Zhang DS, Wang F et al. The role of non-curative surgery in incurable, asymptomatic advanced gastric cancer. *PLoS One* 2013, 8 (12): e83921.
7. Instituto Nacional de Câncer – INCA. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/>. Acessado em 22 de julho de 2012.
8. Ishigami S, Natsugoe S, Miyazono F et al. Clinical merit of subdividing gastric cancer according to invasion of the muscularis propria. *Hepatogastroenterology* 2004, 51: 869-871.
9. Kappas AM, Fatouros M, Roukos DH. Is it time to change surgical strategy for gastric cancer in the United States? *Ann Surg Oncol* 2004, 11: 727-730.
10. Kim B, Cho SW, Min SK et al. Differences in prognostic factors between early and advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2011, 58: 1032-1040.
11. Komuro A, Yashiro M, Iwata C et al. Diffuse-type gastric carcinoma: progression, angiogenesis, and transforming growth factor beta signaling. *J Natl Cancer Inst* 2009, 15: 592-604.
12. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 64: 31-49, 1965.
13. Lemes LAO, Neunschwander LC, Matta LAC et al. Carcinoma gástrico: análise sistemática de 289 gastrectomias consecutivas em Belo Horizonte (MG). *JBPML*, 39 (1): 57-65, 2003.
14. Liu C, Zhang R, Lu Y et al. Prognostic role of lymphatic vessel invasion in early gastric cancer: a retrospective study of 188 cases. *Surg Oncol* 2010, 19 (1): 4-10.
15. Liu Y, Chen XH, Meng XH et al. Multivariate prognostic study on node-positive gastric cancer: is tumor size a prognostic indicator? *Hepatogastroenterology* 2012, 59(114): 623-626.
16. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Survival rates and prognosis of gastric cancer using an actuarial life-table method. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2008, 9: 317-22.
17. Mori M, Sakaguchi H, Akazawa K et al. Correlation between metastatic site, histological type, and serum tumor markers of gastric carcinoma. *Hum Pathol* 1995, 26: 504-508, 1995.
18. Roder JD, Bottcher K, Busch R et al. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. *German Gastric Cancer Study Group. Cancer* 1998, 82: 621-631.
19. Santoro R, Carboni F, Lepiane P et al. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young European adults. *Br J Surg* 2007, 94(6): 737-42.
20. Shiraishi N, Sato K, Yasuda K et al. Multivariate prognostic study on large gastric cancer. *J Surg Oncol* 2007, 96(1): 8-14.
21. Takaishi S, Okumura T, Wang TC. Gastric Cancer Stem Cells. *J Clin Oncol* 2010, 26 (17): 2876-2882.
22. Talamonti MS, Kim SP, Yao KA et al. Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: the importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery* 2003, 134 (4): 720-727.
23. Wang HM, Huang CM, Zheng CH et al. Tumor size as a prognostic factor in patients with advanced gastric cancer in the lower third of the stomach. *World J Gastroenterol*, 2012, 18 (38): 5470-5475.
24. Wang W, Li YF, Sun XW et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after resection. *Chin J Cancer* 2010, 29: 923-930.
25. Yin D, Li D, Sun Z et al. Clinicopathologic features and prognosis analysis of mucinous gastric carcinoma. *Med Oncol* 2012, 29 (2): 864-870, 2012.