

ARTIGO ORIGINAL

Prevalência da metaplasia intestinal nos tipos histológicos de carcinoma gástrico no produto das gastrectomias no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Tubarão, Santa Catarina, no período de 1993 a 2003.

Cassiano Marçal Mescka¹, Carlos Otávio Gonçalves², Rafael Lichitenfels Shmitz¹

Resumo

Objetivos: Determinar a presença e intensidade da metaplasia em amostras de câncer gástrico; traçar correlação entre presença de metaplasia, carcinoma avançado e ocorrência de metástase linfonodal.

Metodologia: Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo de uma série de casos. A população foi composta por todos os pacientes submetidos à gastrectomia total ou parcial no Hospital Nossa Senhora da Conceição, da cidade de Tubarão/SC, no período de 1 de Janeiro de 1993 a 31 de Dezembro de 2003, resultando em 53 casos. Obtiveram-se informações como sexo, idade no momento do diagnóstico, tipo histológico de carcinoma gástrico segundo Laurén, grau de invasão e ocorrência de metástase linfonodal conforme o sistema TNM, sendo posteriormente traçadas correlações com a presença e intensidade da metaplasia intestinal peritumoral.

Resultados: A metaplasia esteve presente em 51% dos casos, sendo prevalente no tipo histológico intestinal. Nos casos sem metaplasia associada, houve 60% mais chance de apresentar carcinoma do tipo avançado. Encontrou-se relação significativa ($p = 0.031$) entre presença de metaplasia e ocorrência de metástase linfonodal, existindo 43% menos chance de acometimento ganglionar se a metaplasia estiver presente.

1. Acadêmico do 6º ano do Curso de Graduação em Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

2. Médico Patologista pela Universidade Federal de Santa Catarina, Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina, Professor da disciplina de Patologia do Curso de Graduação em Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

Departamento em que foi realizado:

Adaptação do trabalho monográfico realizado na Disciplina de Patologia do Curso de Graduação em Medicina da UNISUL.

Descritores: 1. *Metaplasia intestinal;*
2. *Carcinoma gástrico;*
3. *Prognóstico.*

Abstract

Objective: To determine the presence and intensity of the metaplasia in samples of gastric cancer; to draw correlation among metaplasia presence, advanced carcinoma and occurrence of lymph node metastases. **Methodology:** A descriptive and retrospective study of a series of cases was accomplished. The population was composed by all the submitted patients submitted to the total or partial gastrectomy in Our Hospital Nossa Senhora da Conceição in the city of Tubarão/SC, in the period from January 1, 1993 to December 31, 2003, resulting in 53 cases. Information regarding sex and age was obtained in the moment of the diagnosis, histological type of gastric carcinoma according to Laurén, invasion degree and occurrence of lymph node metastases according to the system TNM, correlations were later drawn with the presence and intensity of the intestinal metaplasia in the periphery of the tumor. **Results:** The metaplasia was present in 51% of the cases, being more prevalente in the intestinal histological type. In the cases without associated metaplasia, there was 60% more chance of presenting carcinoma of the advanced type. There was significant relationship ($p = 0.031$) between metaplasia presence and occurrence of lymph node metastases, existing 43% less chance of lymphatic attack when metaplasia is present.

Keywords: 1. *Intestinal Metaplasia;*
2. *Gastric carcinoma;*
3. *Prognostic.*

Introdução

Define-se como metaplasia a substituição de um tipo diferenciado de célula própria de um órgão por outro tipo celular também diferenciado, mas impróprio daquele órgão. A metaplasia intestinal da mucosa gástrica é uma das formas mais frequentes de metaplasia no homem, e se define como a presença de epitélio similar ao da mucosa intestinal no estômago.¹

A metaplasia intestinal é um complexo processo adaptativo da mucosa gástrica, frequentemente associada à gastrite crônica atrófica.²

A inflamação persistente ou recidivante conduz a uma perda da massa de células principais e parietais gástricas e mais tarde a uma mudança da expressão fenotípica celular.³

O processo regenerativo das células restantes daria origem a células imaturas, que ao invés de se diferenciarem no sentido gástrico, sofrem um processo de metaplasia, assumindo estrutura intestinal. Alguns estudos^{4,5} comprovaram esta teoria, evidenciando que a metaplasia intestinal está ausente em estômagos normais de adultos.

Dentro do processo de carcinogênese gástrica², a metaplasia estaria relacionada com o desenvolvimento do adenocarcinoma tipo intestinal de Laurén⁶, sendo considerada por alguns autores uma alteração pré-maligna.^{7,8}

As alterações gástricas implicadas na iniciação e promoção do crescimento tumoral se expressam no fenótipo celular, dando lugar a lesões pré-cancerosas antes do aparecimento do carcinoma infiltrante.⁹

Há tempos que o conhecimento da metaplasia intestinal na mucosa gástrica deixou de ser uma simples curiosidade morfológica.

Sua presença, além de associar-se com a gastrite crônica atrófica², alterar a fisiologia normal do estômago às custas de mudanças na produção de serotonina¹, e possuir potencial implicação na gênese do câncer gástrico^{7,8}, pode inclusive alterar o prognóstico desta doença.¹⁰ Devido a estes fatores, fez-se necessário realizar um estudo qualitativo e quantitativo desta alteração em relação aos tipos histológicos do câncer gástrico.

Metodologia

Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo de uma série de casos. A população foi composta por todos os pacientes submetidos à gastrectomia total ou parcial no hospital Nossa Senhora da Conceição, da cidade de Tubarão/SC, no período de 1 de Janeiro de 1993 a 31 de Dezembro de 2003, resultando em 53 casos.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma gástrico, idade igual ou superior a 18 anos completos, submetidos à gastrectomia total ou parcial no hospital Nossa Senhora da Conceição, da cidade de Tubarão, Santa Catarina, e excluídos os pacientes com idade menor que 18 anos, aqueles cuja análise histológica revelou a presença de outra neoplasia, ou que foram submetidos a tratamento cirúrgico fora da cidade de Tubarão, Santa Catarina.

Para compilar os dados foram utilizados laudos histopatológicos referentes às gastrectomias realizadas no centro cirúrgico do mesmo hospital e cujas peças foram enviadas ao Laboratório de Patologia São Lucas, conveniado à instituição. Obtiveram-se dos mesmos, informações sobre a idade no momento do diagnóstico e o sexo do participante. Posteriormente buscou-se no arquivo do referido laboratório as lâminas concernentes a cada caso.

Nas lâminas previamente coradas com hematoxilina-eosina segundo método rotineiro, foram classificados os subtipos histológicos de câncer gástrico, enquadrando-os segundo a classificação de Láuren⁶ em carcinoma gástrico intestinal e carcinoma gástrico difuso. As neoplasias que não se classificaram em nenhuma das anteriores foram descritas como não classificadas. Concomitantemente buscou-se a presença de metaplasia intestinal na periferia da área tumoral, numa distância de até 1 centímetro das suas bordas.

Em caso de encontrar-se a referida alteração, foi classificada conforme a intensidade em discreta, moderada e acentuada.¹¹

Nas lâminas onde ocorreu mais de um subtipo de metaplasia, foi registrada para análise a de maior grau.

Para a análise estatística, os resultados da metaplasia intestinal foram correlacionados com o tipo histológico da neoplasia através de cálculos de proporções e médias. Considerou-se $p < 0.05$ como critério de validação da hipótese.

Os dados foram analisados e estão demonstrados em tabelas e gráficos através dos programas de computador Epidata®, Epi-info® e Excel®.

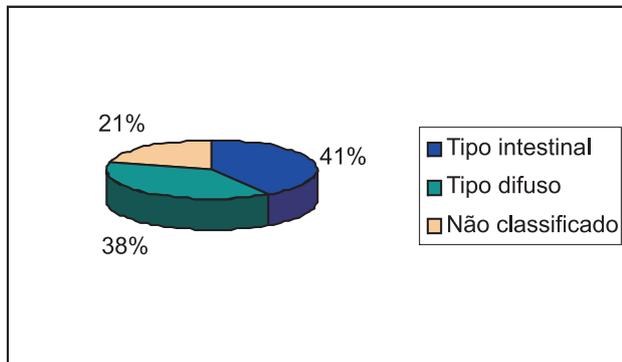
O presente estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina.

Resultados

No presente estudo foram analisadas 53 gastrectomias, sendo que o produto das mesmas revelou a presença de 22 carcinomas do tipo intestinal, 20 carcinomas do tipo difuso e 11 carcinomas de tipo não classifi-

cado, sendo que destes, 5 correspondem ao subtipo misto e 6 ao subtipo indiferenciado (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Prevalência dos tipos histológicos de câncer gástrico segundo a classificação de Laurén em Tubarão, Santa Catarina (1993-2003).



Fonte: Laboratório de Patologia São Lucas Ltda.

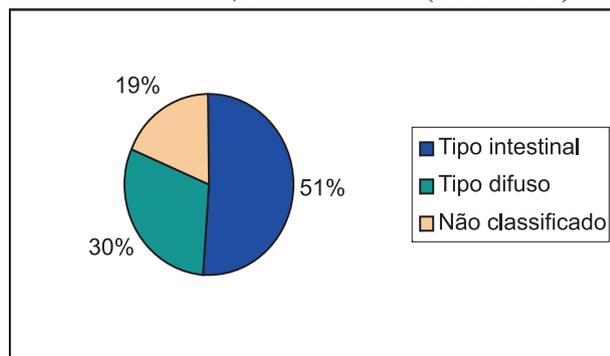
O Gráfico 2 demonstra que nos 27 casos de carcinoma gástrico em que houve metaplasia intestinal associada, sua distribuição deu-se da seguinte forma:

- 14 (51,85%) nos carcinomas do tipo intestinal.
- 8 (29,62%) nos carcinomas do tipo difuso.
- 5 (18,51%) nos carcinomas do tipo não classificado.

Nestes mesmos 27 casos, ocorreram alterações de intensidade discreta em 40,7%, moderada em 48,1% e acentuada nos 11,2% restantes.

A relação entre a intensidade da metaplasia intestinal com o tipo histológico da neoplasia, conforme o gráfico 3, evidencia um predomínio de alterações de grau moderado/ acentuado no tipo intestinal (7/14), sendo este também o único grupo que apresentou metaplasia de intensidade acentuada (3 casos). No tipo difuso, as alterações de grau moderado ocorreram em 5 dos 8 casos, e nos tipos não classificado, em 4 dos 5 casos.

Gráfico 2 - Distribuição da metaplasia intestinal nos subtipos histológicos de câncer gástrico em Tubarão, Santa Catarina (1993-2003).

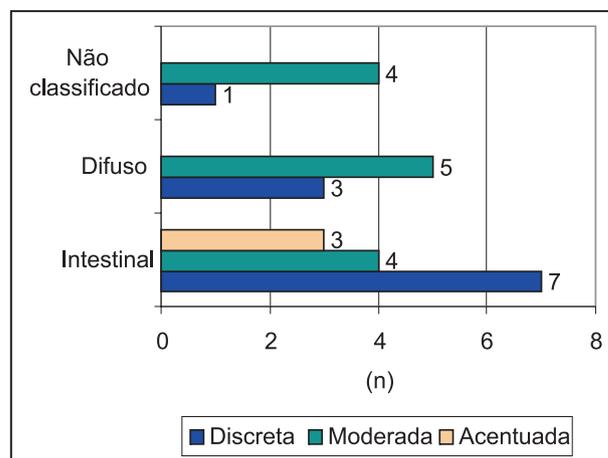


Fonte: Laboratório de Patologia São Lucas Ltda.

Prevalência da metaplasia intestinal nos tipos histológicos de carcinoma gástrico no produto das gastrectomias no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Tubarão, Santa Catarina, no período de 1993 a 2003.

A relação entre ocorrência de metaplasia nos tipos histológicos de carcinoma gástrico e idade dos participantes do estudo, agrupada em maior ou menor a 60 anos demonstrou que no tipo intestinal, a metaplasia esteve presente em 14 casos. Destes, 8 (57,14%) fazem parte do grupo com idade maior a 60 anos, e 6 (42,86%) no grupo com idade inferior.

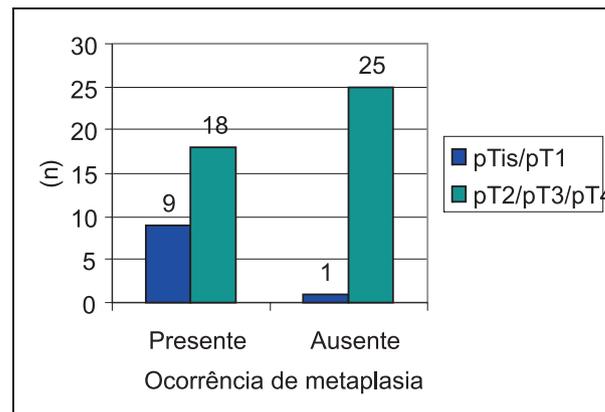
Gráfico 3 - Intensidade da metaplasia intestinal em relação ao tipo histológico da neoplasia em Tubarão, Santa Catarina (1993-2003).



Fonte: Laboratório de Patologia São Lucas Ltda.

No tipo difuso, a metaplasia ocorreu em 8 casos, 2 destes (25%), no grupo com idade superior a 60 anos e 6 (75%) no grupo com idade inferior.

Gráfico 4 - Relação entre presença da metaplasia intestinal e grau de infiltração na parede do órgão pelo segundo sistema TNM. Tubarão, Santa Catarina (1993-2003).



(p=0.091)

Fonte: Laboratório de Patologia São Lucas Ltda.

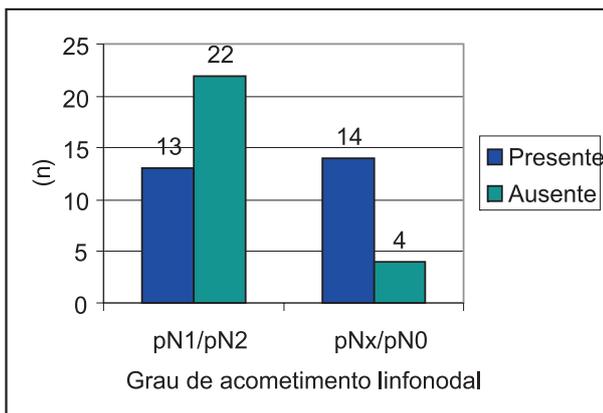
Prevalência da metaplasia intestinal nos tipos histológicos de carcinoma gástrico no produto das gastrectomias no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Tubarão, Santa Catarina, no período de 1993 a 2003.

O Gráfico 4 demonstra que dos 26 casos de carcinoma gástrico que não apresentaram metaplasia associada, em 25 ocorreu infiltração na parede do órgão em estágio superior a pT2 pela classificação TNM.

Nos 27 casos que apresentaram metaplasia associada ao tumor, em 18 houve infiltração em estágio superior a pT2, e em 9, infiltração em estágio inferior a este.

Nos 53 casos de carcinoma gástrico, o acometimento linfonodal por metástases ocorreu em 35. Nestes casos, a metaplasia esteve presente em 13 e ausente em 22. Dos 18 casos em que não houve acometimento linfonodal, 4 não apresentaram metaplasia, e nos 14 restantes, a referida alteração esteve presente (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Ocorrência de acometimento linfonodal segundo TNM, em relação à presença de metaplasia intestinal. Tubarão, Santa Catarina (1993-2003).



(p=0.031)

Fonte: Laboratório de Patologia São Lucas Ltda.

Discussão

Vários autores como Jarvi & Laurén⁷ e Morson⁸, em trabalhos considerados clássicos, assinalam a possibilidade do epitélio intestinal heterotópico ser a origem de casos específicos de carcinoma gástrico, considerando a metaplasia intestinal lesão pré-cancerosa e necessária para o aparecimento de tal entidade.

Esta tese encontra embasamento na elevada incidência da metaplasia intestinal na mucosa de estômagos com carcinoma gástrico por Ming¹² em 1968, no achado de células e de muco do tipo intestinal em tumores gástricos⁷, e no fato de pólipos gástricos, tidos como lesões pré-cancerosas terem estrutura intestinal e se originarem em áreas com presença de metaplasia.⁴

Em contrapartida, Michalany¹³ e Stout¹⁴ advogam que só se pode concordar com esta histogênese quando é pos-

sível verificar transição entre uma ilhota de metaplasia e o tecido canceroso de aspecto intestinal. A estrutura enteróide dos carcinomas gástricos seria então atribuída às potencialidades da célula neoplásica em tender para um processo de metaplasia de sentido intestinal, sendo esta a via histogenética mais provável até mesmo para muitos casos de carcinoma gástrico do tipo intestinal.¹³

No presente estudo, os dados são semelhantes aos relatados na literatura quanto ao tipo de carcinoma gástrico predominante, estando o tipo intestinal como o mais freqüente em nossa população, com 41% dos casos, seguido do tipo difuso, com 38%, e pelo grupo não classificado, com 21% dos casos. Rodrigues et al.¹⁵ encontraram em Belo Horizonte resultados semelhantes quanto à ordem de freqüência, estando também em primeiro lugar o tipo intestinal, com 59%, seguido pelo difuso com 24% e o tipo não classificado com 17% dos casos.

A metaplasia intestinal ocorreu em 51% dos 53 casos analisados, estando presente também em todos os grupos de carcinoma gástrico, havendo um nítido predomínio de ocorrência no tipo intestinal, sendo este responsável por abrigar 51% de todos os casos de metaplasia.

Silva Júnior¹⁶ em sua tese de doutorado, encontrou metaplasia associada à neoplasia em 74,79% dos casos, Ming¹² encontrou metaplasia intestinal em 98% dos 60 casos de câncer gástrico analisados, e Teglbjerg¹⁷ relatou sua presença em 88,85% dos casos estudados.

O presente estudo apresenta valores de ocorrência de metaplasia intestinal relativamente inferiores se comparados aos acima citados, o que reforça a idéia da existência de diversas vias de carcinogênese gástrica.⁴ Apesar deste fato, a relação de ocorrência da metaplasia nos diferentes tipos histológicos esteve em concordância ao encontrado em outros estudos^{6,15}, sendo muito mais freqüente no tipo intestinal que no difuso.

Embora, segundo o grau de intensidade, houve um predomínio de alterações de grau moderado, a metaplasia foi mais intensa nos casos de carcinoma gástrico intestinal que no difuso, o que está em acordo ao encontrado na literatura^{2,6,11,18}, lembrando a hipótese que a intensidade das alterações inflamatórias gástricas guarda relação direta com a ocorrência de metaplasia, que associada a fatores promotores específicos podem desenvolver o carcinoma de tipo intestinal.¹⁹

A ocorrência dos tipos histológicos da neoplasia relacionados a idade dos participantes do estudo esteve em acordo ao descrito por Laurén⁶, com o tipo intestinal ocorrendo em indivíduos de idade mais avançada, e o tipo difuso em indivíduos mais jovens, fato este que pode

explicar a ocorrência de mais casos de metaplasia em indivíduos acima de 60 anos no tipo intestinal, e no tipo difuso em indivíduos abaixo de 60 anos.

Craanen et al.²⁰ encontraram relação positiva entre o aumento da idade e ocorrência de metaplasia intestinal, além de evidenciar o acréscimo de metaplasia do tipo incompleta com o avançar da idade.

No presente estudo, nos casos em que não ocorreu metaplasia, houve 66% mais chance de apresentar carcinoma gástrico do tipo avançado, se comparado aos casos em que a metaplasia se fez presente. Shennib et al.¹⁰ encontraram relação direta entre existência de metaplasia e ocorrência de carcinoma de tipo precoce e aumento da sobrevida em pacientes submetidos à gastrectomia.

Finalmente, encontrou-se relação estatisticamente significativa ($p=0.031$) entre presença de metaplasia intestinal e ocorrência de metástase linfonodal, existindo 43% menos chance de apresentar acometimento ganglionar se a metaplasia estiver presente. Estes acontecimentos podem encontrar justificativa no fato da metaplasia intestinal se relacionar com maior intensidade ao carcinoma gástrico tipo intestinal, que sabidamente apresenta um melhor prognóstico se comparado ao tipo difuso de Laurén.⁶

Shennib et al.¹⁰ descreveram que se o tumor gástrico encontra-se confinado ao estômago, sem a ocorrência de metástase linfonodal, a presença de metaplasia está associada a um incremento significativo na sobrevida (81%) se comparado àqueles pacientes sem metaplasia associada. Em termos gerais, na ausência de envolvimento linfonodal local ou a distância, tumores associados a extensas áreas de metaplasia intestinal apresentam uma expectativa de bons resultados a longo prazo após ressecção cirúrgica se comparados àqueles tumores associados a pouca ou nenhuma metaplasia. Deve-se lembrar mais uma vez a relação da metaplasia intestinal com o carcinoma gástrico tipo intestinal de Laurén⁶, que apresenta um melhor prognóstico se comparado ao tipo difuso.

Uma revisão mais extensiva sobre o assunto, além da realização de estudos com séries maiores de casos contribuiria para sedimentar ou refutar a hipótese da presença de metaplasia intestinal ser um fator que pode influenciar positivamente o prognóstico desta doença.

Conclusão

1- O Carcinoma gástrico do tipo intestinal foi o mais freqüente em nossa população, com 41% dos casos, seguido pelo tipo difuso, com 38%, e pelo grupo não classificado, com 21% de ocorrência.

Prevalência da metaplasia intestinal nos tipos histológicos de carcinoma gástrico no produto das gastrectomias no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Tubarão, Santa Catarina, no período de 1993 a 2003.

- 2- A metaplasia intestinal esteve presente em 51% dos casos de carcinoma gástrico estudados, sendo mais prevalente no tipo histológico intestinal.
- 3- Conforme a intensidade da metaplasia, predominaram alterações de grau moderado, ocorrendo alterações acentuadas apenas no tipo histológico intestinal.
- 4- O tipo histológico intestinal foi predominante em indivíduos acima de 60 anos de idade, e abaixo desta faixa etária, prevaleceram os carcinomas do tipo difuso.
- 5- Nos casos de carcinoma gástrico (independente do tipo histológico) em que a metaplasia intestinal não esteve associada, houve 60% mais chance de apresentar carcinoma do tipo avançado, se comparado ao grupo com metaplasia.
- 6- Encontrou-se relação estatisticamente significativa ($p=0.031$) entre presença de metaplasia intestinal e ocorrência de metástase linfonodal, existindo 43% menos chance de apresentar acometimento ganglionar se a metaplasia estiver presente, justificado pelo fato da metaplasia intestinal se relacionar com maior intensidade ao carcinoma gástrico tipo intestinal, que sabidamente apresenta um melhor prognóstico se comparado ao tipo difuso de Laurén.⁶
- 7- Estudos com séries maiores de casos contribuiriam para sedimentar ou refutar a hipótese da ocorrência da metaplasia intestinal ser um fator de influência no prognóstico do carcinoma gástrico.

Referências Bibliográficas

1. Michlany J. Contribuições ao estudo da histogênese e patogênese do epitélio intestinal heterotópico na mucosa gástrica. São Paulo, Gráfica- editora Michalany Ltda, 1956.
2. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
3. Antonioli, D. Precursors of gastric carcinoma: A critical review with a brief description of early (curable) gastric cancer. *Human Pathol* 1994;25:994-1005.
4. Hebbel R. Chronic gastritis. It's relation to gastric and duodenal ulcer and to gastric carcinoma. *Am. j. Path.* 1943;19:43-65.
5. Magnus HA. Observations on the presence of intestinal epithelium in the gastric mucosa. *J. Path. Bact.* 1937;44:389-98.
6. Laurén P. The two histological main type of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma: an attempt at a histoclinical classification. *Acta Path. & Microbial. Scand.* 1965;64:31-49.

7. Järvi O. & Laurén, P. On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. *Acta Path. & Microbial. Scand.* 1951;29:26-43.
8. Morson BC. Intestinal metaplasia of the gastric mucosa. *Brit. J. Cancer.* 1955;9:365-76.
9. Sancho PF. Graduación y implicaciones clínicas de la metaplasia y de la displasia en el estomago. *Gastroenterol.Hepatol.* 1999;22:238-41.
10. Shenib H. et al. Gastric carcinoma: Intestinal metaplasia and tumor growth patterns as indicators of prognosis. *Surgery* 1986;100:774-80.
11. Dixon MF. et al. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996;20(10):1161-81.
12. Ming SC, Goldman H, Freiman DG. Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human stomach. *Cancer* 1968;85:580-6.
13. Michalany J. Metaplasia intestinal da mucosa gástrica. *Rev. Assoc. Med. Brasil.* 1959;5: 25-36.
14. Stout, AP. Conference on gastric cancer. *Discussion. J. Nat. Cancer inst.* 1945;5:332-3.
15. Rodrigues LG, Nogueira AM, Araújo LA, et al. Metaplasia intestinal e carcinoma gástrico: correlação com os tipos histológicos da neoplasia. *Jornal Brasileiro de Patologia* 2001;37: 279-86.
16. Júnior JP. Distribuição das mucinas nos carcinomas gástricos - Estudo histoquímico, correlação com a classificação de Mulligan & Rember. Tese apresentada à Escola Paulista de Medicina para obtenção do título de doutor em medicina. São Paulo, 1997.
17. Teglbjaerg PS, Nielsen HO. "Small intestinal type" and "colonic type" intestinal metaplasia of the human stomach, and their relationship to the histogenic type in the gastric adenocarcinoma. *Acta Path. Et microbial. Scand, Sect A* 86: 351-355, 1978.
18. Reis CA. et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Res.* 1999;59:1003-7.
19. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer res.* 1988;48:3554-60.
20. Craanen ME, et al. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in gastric antral mucosa. *Digestive diseases and sciences* 1991;36:1529-36.

Endereço para correspondência:

Cassiano Marçal Mescka.

Rua: Natal 153. Apartamento 303.

Centro - Tubarão – SC.

CEP: 88705-110

e-mail: Cassiano.mescka@bol.com.br