

# Estudo comparativo de adenocarcinomas do terço proximal do estômago e da junção esôfago-gástrica

## *Comparative study of the adenocarcinoma of the stomach proximal third and of the gastroesophageal junction*

José Sérgio Carriero Junior<sup>1</sup>; Ana Margarida M. F. Nogueira<sup>2</sup>

### RESUMO

<sup>1</sup> Médico graduado pela Universidade Federal de Minas Gerais  
<sup>2</sup> Profa. Adjunto do depto. de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG (in memoriam)

**Introdução:** este trabalho analisa comparativamente adenocarcinomas gástricos proximais e da junção esôfago-gástrica (JEG) e respectivas mucosas gástricas. **Pacientes e Método:** estudaram-se 24 adenocarcinomas gástricos proximais e oito da JEG. Analisaram-se aspectos histológicos e estadiamento dos tumores em cada topografia, presença de gastrite, atrofia, metaplasia intestinal e infecção por *H. pylori*. **Resultados:** predominaram em ambos os grupos pacientes do sexo masculino (4,3 homens:1 mulher) e média de idade acima de 67 anos. A maioria dos adenocarcinomas era de padrão tubular (50% em cada região), pT3 e pN1, sem diferenças entre os grupos ( $p=0,9$ ). A gastrite era significativamente mais freqüente nos adenocarcinomas gástricos proximais ( $n=22$ ; 91,7%) quando comparada com os da JEG ( $n=5$ ; 62,5%) ( $p=0,049$ ). A atrofia foi observada em 13 casos (54,2%) de adenocarcinomas gástricos proximais e dois casos (33,3%) de JEG. A metaplasia intestinal estava significativamente mais associada aos adenocarcinomas gástricos proximais ( $n=13$ ; 54,2%) que aos da JEG ( $n=1$ ; 12,5%) ( $p=0,047$ ). **Conclusão:** os dados apresentados sugerem que adenocarcinomas da JEG e parte daqueles cárdicos ou subcárdicos têm patogênese semelhante. Não se associam à gastrite atrófica e metaplasia intestinal, o que os distingue dos adenocarcinomas gástricos distais.

**Palavras-chave:** Adenocarcinoma; Neoplasias Gástricas; Gastrite; Junção Esôfago-gástrica; Metaplasia.

### ABSTRACT

**Introduction:** this work has analyzed comparatively the adenocarcinoma of the proximal gastric and esophageal junction (JEG) (JEG) and the respective gastric mucosa. **Patients and Method:** 24 proximal gastric and eight JEG adenocarcinomas have been under study. Tumors histological aspects and stage in each topography, presence of gastritis, atrophy, intestinal methaplasia and infection by *H. pylori* have been analyzed. **Results:** male sex patients were predominant in both groups (4,3 men:1 woman) and the average age over 67 years. Most adenocarcinomas were the tubular pattern (50% in each region), pT3 and pN1, with no difference between the groups ( $p=0,9$ ). Gastritis has been significantly more frequent in the proximal gastric adenocarcinomas ( $n=22$ ; 91,7%) when in comparison with JEG ( $n=5$ ; 62,5%) ( $p=0,049$ ). Atrophy has been noted in 13 cases (54,2%) of proximal gastric adenocarcinomas and two cases (33,3%) of JEG. Intestinal methaplasia has been significantly more associated to the proximal gastric adenocarcinomas ( $n=13$ ; 54,2%) than to the JEG ( $n=1$ ; 12,5%) ( $p=0,047$ ). **Conclusion:** the data suggest that adenocarcinomas of the JEG and part of the cardia or subcardia ones have similar pathogenesis. They are not associated to the atrophic gastritis and intestinal methaplasia, which differ them from the distal gastric adenocarcinomas.

**Key words:** Adenocarcinoma; Stomach Neoplasms; Gastritis; Esophagogastric Junction; Metaplasia.

Endereço para correspondência:  
Dr. José Sérgio Carriero Júnior  
Rua: Bahia 1010/1806 - Centro  
Belo Horizonte-MG  
CEP 30160-011

## INTRODUÇÃO

A incidência dos tumores epiteliais do terço proximal do estômago e da junção esôfago-gástrica (JEG) tem aumentado progressivamente nos últimos anos nos países desenvolvidos.<sup>1</sup> Por esse motivo, esses tumores passaram a ser mais estudados e questiona-se se teriam as mesmas características fisiopatológicas e patogênicas. O reconhecimento da sua patogênese poderá contribuir para a prevenção ou detecção precoce dessas neoplasias, que são geralmente diagnosticadas em fases avançadas e têm mau prognóstico.<sup>2,3</sup> De acordo com alguns estudos, os adenocarcinomas do esôfago distal, JEG e cárdia seriam a mesma entidade, tendo em vista a idade (pacientes mais velhos), o sexo (predominância em homens) e o padrão histológico.<sup>4</sup> Além disso, estudos que comparam esses tumores com os adenocarcinomas do terço distal do estômago mostraram que eles possuem diferentes características clínico-patogênicas.<sup>5</sup> A avaliação das diferenças na patogênese a partir do estudo de eventuais condições ou lesões precursoras como gastrite, atrofia e metaplasia intestinal, entretanto, tem sido pouco explorada.<sup>6</sup>

Os objetivos deste estudo foram: a) analisar comparativamente características dos adenocarcinomas do terço proximal do estômago e da JEG; b) analisar a presença de gastrite, atrofia e metaplasia intestinal na mucosa gástrica adjacente a essas neoplasias.

## PACIENTES E MÉTODO

De abril de 2005 a julho de 2006, foram estudados 32 adenocarcinomas, 24 tumores localizados no terço proximal do estômago e oito na JEG. Os casos cujas biópsias datavam de 1991 a 2004 foram selecionados a partir de base de dados do serviço de Patologia Gastrointestinal do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

As lâminas referentes às amostras de tumor e de mucosa gástrica de cada caso foram retiradas do arquivo e revistas. A análise dos tumores foi feita no que tange ao tipo histológico segundo as classificações da OMS,<sup>2,3</sup> de Laurén<sup>7</sup> e de Ming<sup>8</sup>, presença de invasão linfática e venosa, invasão de nervos e de outros órgãos. Os tumores foram estadiados de acordo com o sistema TNM.<sup>9</sup>

A mucosa gástrica foi analisada quanto à presença de gastrite, atrofia, infecção por *H. pylori*, metaplasia intestinal e displasia. A gastrite foi caracterizada em padrão predominantemente antral, de antro e corpo ou predominantemente do corpo, de acordo com o Sistema Sydney atualizado.<sup>10</sup> A metaplasia intestinal foi analisada quanto à intensidade em discreta, moderada e acentuada e foi classificada em tipos completo e incompleto.<sup>11</sup>

Os dados foram analisados quanto à distribuição de frequência pelo teste do qui-quadrado. A comparação do estadiamento (pT e pN) entre os grupos foi feita pelo teste de Mann-Whitney.

## RESULTADOS

### Características da neoplasia

#### A) Tumores do terço proximal do estômago

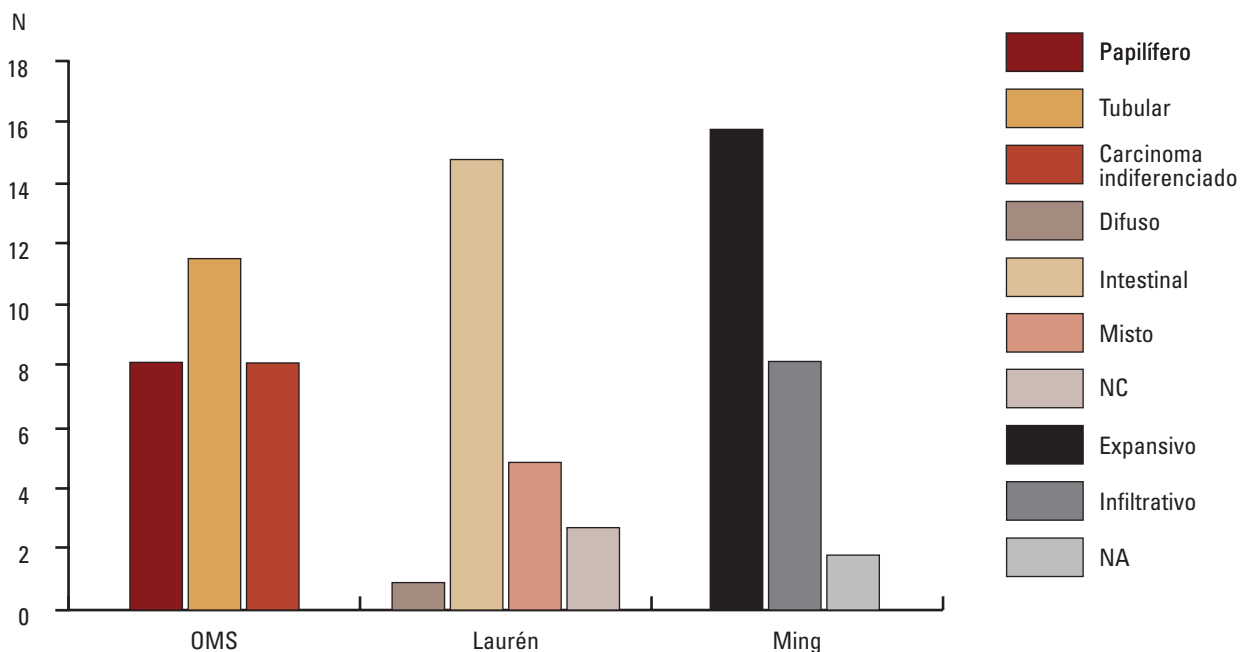
Dos 24 tumores epiteliais do terço proximal do estômago, 19 eram de pacientes do sexo masculino (79,2%) e cinco do feminino (20,8%). A média de idade era de  $67 \pm 10,8$  anos.

Predominaram adenocarcinomas de padrão tubular (n = 12), do tipo intestinal (n = 13) e de crescimento expansivo (n = 16). A distribuição das amostras, em cada classificação, está no Gráfico 1.

Em seis casos, o tumor tinha padrão sólido e era constituído por arranjos trabeculares ou compactos de células poligonais com núcleos de cromatina vesiculosa e contendo grandes nucléolos eosinofílicos. Havia multinucleação freqüente e arranjos sinciciais. O estroma apresentava reação linfóide, por vezes com formação de folículos linfóides. Este padrão morfológico é denominado carcinoma indiferenciado ou “linfopitelioma-like”.<sup>2,12</sup>

No que diz respeito ao estadiamento, a maioria dos tumores era pT3 (58,3%) e pN1 (45,8%). Os dados de estadiamento, pT e pN, estão mostrados nos Gráficos 2 e 3, respectivamente.

Observou-se invasão vascular em 17 tumores (70,9%), dos quais 10 apresentaram invasão de veias e linfáticos e sete tiveram apenas acometimento linfático. Havia invasão de nervos em seis casos (25%) e 14 tumores (58,3%) invadiam o esôfago por continuidade.



**Gráfico 1** - Classificação histológica de tumores epiteliais do terço proximal do estômago.

NC: Não classificável; NA: Não se aplica

## B) Tumores da junção esôfago-gástrica (JEG)

Dos oito adenocarcinomas da JEG, sete eram de pacientes do sexo masculino (87,5%) e um do feminino (12,5%). A média de idade era de  $69 \pm 11,3$  anos.

De acordo com a classificação da OMS, observaram-se quatro (50%) adenocarcinomas de padrão tubular, dois (25%) de padrão papilífero, um de padrão mucinoso e um adenocarcinoma sem especificação.

No que diz respeito ao estadiamento, a maioria dos tumores era pT3 (75%) e pN1 (75%). Os dados de estadiamento, pT e pN, estão mostrados nos Gráficos 2 e 3, respectivamente.

Observou-se invasão vascular em seis tumores (75%), dos quais quatro apresentaram invasão de veias e linfáticos, um apresentou apenas acometimento venoso e um teve somente acometimento linfático. Havia invasão de nervos em três amostras (37,5%).

## Características da mucosa gástrica

### A) Tumores do terço proximal do estômago

Nove (37,5%) casos apresentaram gastrite crônica sem atrofia, 13 (54,2%) gastrite crônica atrófica e, em três (8,3%), a mucosa gástrica estava dentro dos

parâmetros normais. Em 15 casos (62,5%) foi possível atestar a presença de *H. pylori*. Na maioria deles, a gastrite acometia antro e corpo ( $n=13$ ; 54,2%). O padrão da gastrite está especificado na Tabela 1.

**Tabela 1** - Distribuição do padrão de gastrite em 24 casos de adenocarcinoma do terço proximal do estômago

Padrão de Gastrite	N (%)
Predominantemente do antro	7 (29,2%)
Antro + corpo	13 (54,2%)
Predominantemente do corpo	1 (4,2%)
Sem gastrite	3 (12,5%)
Total	24 (100,0%)

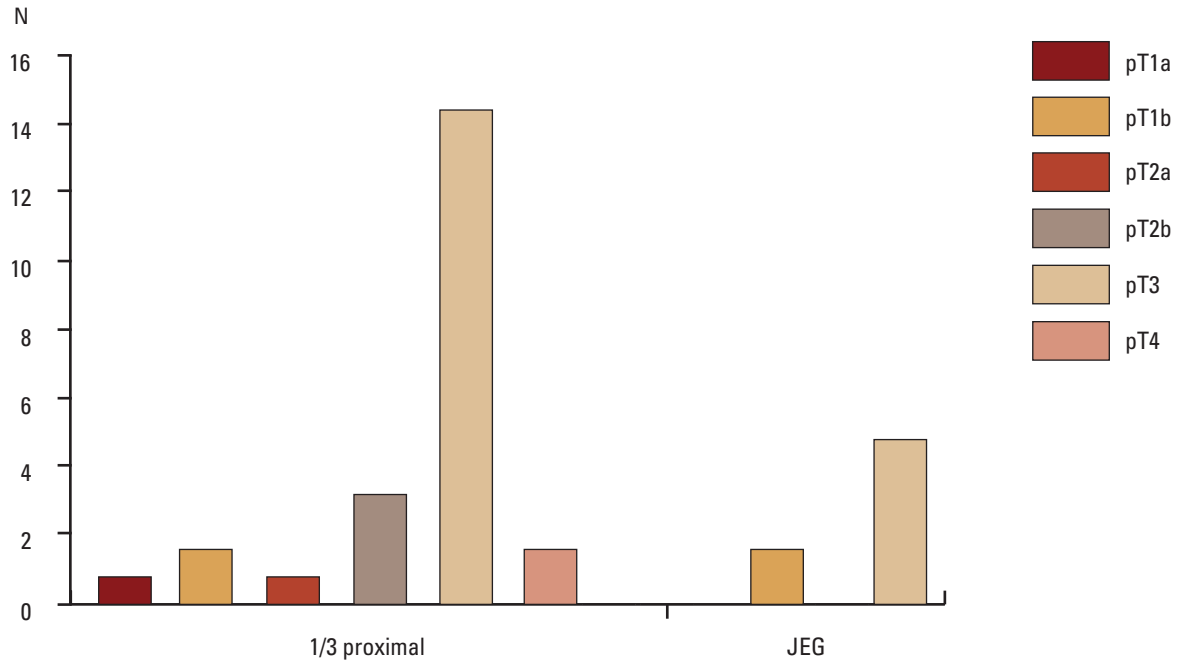
Verificou-se metaplasia intestinal em 13 amostras (54,2%). A intensidade e o tipo de metaplasia estão discriminados na Tabela 2. Diagnosticou-se displasia de alto grau em dois casos (8,3%).

### B) Tumores da junção esôfago-gástrica (JEG)

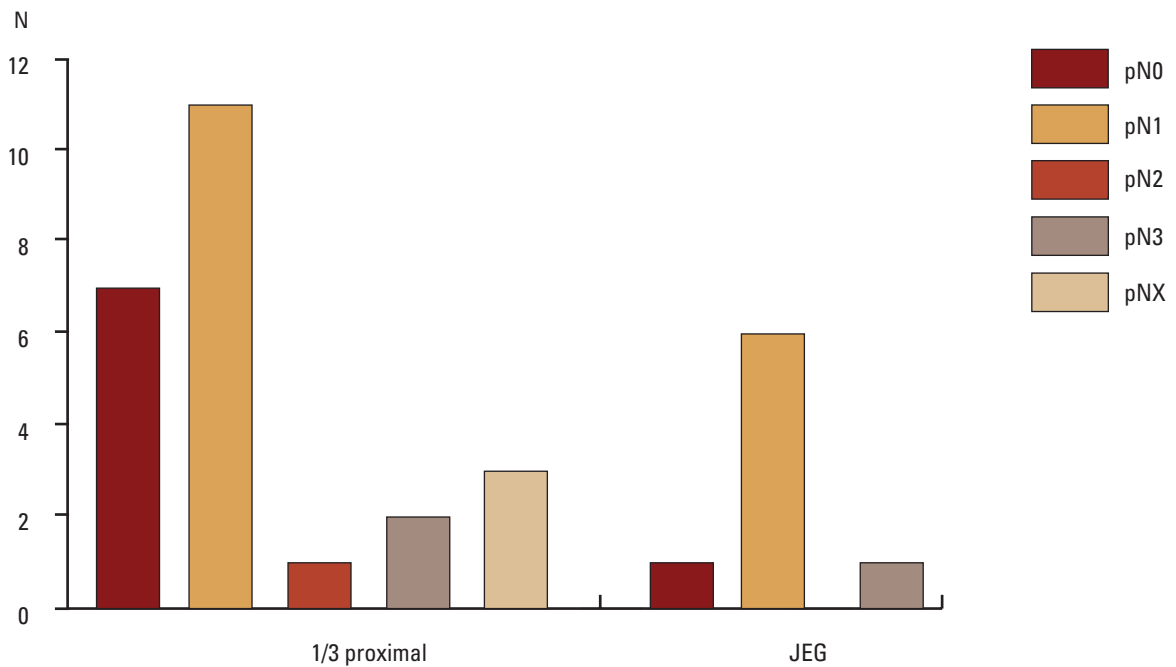
Três (37,5%) casos apresentaram gastrite crônica sem atrofia, dois (25%) gastrite crônica

atrófica e, em três (37,5%), a mucosa gástrica estava dentro dos parâmetros normais. Em dois (25%) foi possível atestar a presença de *H. pylori*. O padrão da gastrite predominava no corpo em duas amostras, era de antro e corpo em outra e

com predomínio no antro em apenas uma delas. Observou-se metaplasia intestinal acentuada e de tipo completo em apenas um caso. Nenhum deles apresentou displasia.



**Gráfico 2** - Distribuição de 24 casos de adenocarcinomas do terço proximal do estômago e de oito da junção esôfago-gástrica (JEG) de acordo com o acometimento da parede gástrica e esofágica (pT), segundo o estadiamento TNM.



**Gráfico 3** - Distribuição de 24 casos de adenocarcinomas do terço proximal do estômago e de oito da junção esôfago-gástrica (JEG) de acordo com o acometimento linfonodal (pN), segundo o estadiamento TNM.

**Tabela 2** - Intensidade e tipo da metaplasia intestinal em 23 casos de carcinoma do terço proximal do estômago

Metaplasia Intestinal			
Intensidade*		Tipo*	
	n (%)		n (%)
Ausente	11 (45,8)	Completo	5 (20,8)
Discreta	4 (16,7)	Completa +	7 (29,2)
Moderada	6 (25)	Incompleta	
Acentuada	2 (8,3)		

\* 1 caso não avaliado

### Comparação das características dos tumores e da mucosa gástrica

Em ambos os grupos predominaram pacientes do sexo masculino e com média de idade acima de 67 anos, sem diferenças entre eles.

Em ambas as regiões, terço proximal do estômago e JEG, predominaram adenocarcinomas de padrão tubular (50% em cada região). No que diz respeito ao estadiamento, em ambos os grupos predominaram tumores avançados, pT3 e pN1, sem diferenças entre os grupos ( $p=0,9$ ). Da mesma forma, a angioinvasão e a invasão de nervos foram freqüentes em ambos os grupos e sem diferenças entre eles ( $p=0,5$  e  $p=0,7$ ; respectivamente).

A gastrite era significativamente mais freqüente nos casos de adenocarcinomas do terço proximal do estômago ( $n=22$ ; 91,7%) quando comparada com os de adenocarcinomas da JEG ( $n=5$ ; 62,5%) ( $p=0,049$ ). Predominaram amostras com gastrite de antro e corpo nos adenocarcinomas do terço proximal do estômago (13/24; 54,2%), enquanto que apenas 1/8 (12,5%) dos adenocarcinomas da JEG se associava à gastrite de antro e corpo ( $p=0,01$ ). Por outro lado, apenas neste grupo havia amostras cuja mucosa gástrica estava dentro de parâmetros normais.

A atrofia foi observada em 13 casos (54,2%) do terço proximal do estômago e em dois (33,3%) da JEG. A metaplasia intestinal estava significativamente mais associada aos tumores do terço proximal do estômago ( $n=13$ ; 54,2%) que aos tumores da JEG ( $n=1$ ; 12,5%) ( $p=0,047$ ).

## DISCUSSÃO

O aumento da incidência dos adenocarcinomas cárdicos, da JEG e do esôfago distal motivou nu-

merosos estudos sobre sua patogênese e comportamento biológico.<sup>3,5,6,13,14</sup> Do ponto de vista prático, é importante definir se esses tumores são entidades distintas, porque isso implica a aplicação de classificações e sistemas de estadiamento diferentes. Os resultados publicados são controversos e a maioria refere-se a alterações moleculares.<sup>13,15,16</sup> Diversos fatores contribuem para essas controvérsias, entre eles a dificuldade de definir a origem gástrica ou esofágica de parte desses casos devido às grandes dimensões desses tumores, que são convencionalmente definidos como de JEG.<sup>3</sup> A questão se sobrepõe à dificuldade anatômica da região e aos conceitos de cárdia e esôfago de Barrett, também controversos.<sup>14</sup> Há relatos de que a expressão de CK7 e CK20 pode ser útil na discriminação desses tumores, que expressariam preferencialmente o primeiro marcador.<sup>17</sup> Todavia, a avaliação da mucosa gástrica pode ser uma estratégia melhor para avaliar a gênese desses adenocarcinomas.<sup>6</sup>

No Brasil, o câncer gástrico é a segunda neoplasia visceral maligna mais freqüente em homens.<sup>18</sup> Não há dados sobre a topografia desses tumores, mas a maioria corresponde a lesões do terço distal do estômago. Dados de estudo anterior mostraram que a incidência de tumores proximais, que incluem cárdia e região subcárdica, é baixa quando comparada aos demais tumores gástricos, particularmente os distais.<sup>19</sup> Apesar de atualmente serem pouco freqüentes no nosso meio, são válidos os estudos que tentem contribuir para o entendimento da sua patogênese.

Tanto numa topografia como na outra, os tumores foram mais freqüentes em homens que em mulheres, com relação, respectivamente, de 3,8:1 nos adenocarcinomas gástricos proximais e de 7:1 nos da JEG. Essa proporção é maior que a observada para os carcinomas distais do estômago, que é de 1,9:1.<sup>19</sup>

Quanto ao comportamento biológico desses adenocarcinomas, os dados aqui relatados não permitem qualquer conclusão. Não só o número de casos é pequeno, como os tumores eram muito avançados e em estádios semelhantes. Todos os casos eram de lesões avançadas, grandes, comprometendo toda a parede do órgão, sem diferenças em relação à topografia gástrica proximal ou da JEG. Da mesma maneira, outros parâmetros de comportamento biológico, como invasão de vasos e nervos e metástases linfonodais (pN), eram equivalentes. Estes dados estão de acordo com a literatura.<sup>2,3</sup>

Quanto ao tipo histológico, a classificação de Laurén e Ming só é aplicável a tumores de origem gástrica, embora em alguns estudos ela seja utilizada para adenocarcinomas do esôfago e da JEG,<sup>6</sup> o que demonstra a dificuldade em se separar claramente os tumores da região quanto à sua origem precisa. Assim, os tumores foram comparados apenas de acordo com a classificação da OMS. Os dados foram semelhantes em ambos os grupos. Metade dos casos de cada topografia correspondia a adenocarcinomas tubulares. Por outro lado, o único caso de adenocarcinoma mucinoso localizava-se na JEG. Vale lembrar que esse tipo de diferenciação é descrito nos adenocarcinomas associados ao esôfago de Barrett.<sup>13</sup>

Achado interessante foi o dos tumores de tipo morfológico *linfoepitelioma like*. Os dados aqui apresentados são semelhantes aos descritos – tumores mais proximais, de origem gástrica, relacionados à infecção por vírus Epstein-Barr, pacientes homens e mais velhos.<sup>12</sup>

As diferenças mais significativas entre os dois grupos de adenocarcinomas foram registradas nas alterações da mucosa gástrica, o que pode indicar diferenças na patogênese. Aproximadamente metade dos adenocarcinomas do terço proximal do estômago associou-se à gastrite de antro e corpo, com atrofia e metaplasia intestinal, o que era significativamente mais freqüente do que o verificado nos adenocarcinomas da JEG. Por outro lado, apenas nesta localização havia casos de mucosa gástrica normal. Os dados sugerem que tumores da JEG e parte dos da cárdia não devem ter qualquer relação com gastrite por *H. pylori*, causa freqüente de gastrite atrófica.<sup>10</sup> Os achados aqui apresentados são semelhantes aos relatados por Diessen *et al.*,<sup>6</sup> que preconizaram que os tumores da cárdia se assemelham aos do esôfago distal baseados apenas nas alterações da mucosa gástrica.

## CONCLUSÃO

Apesar do pequeno número de casos estudados, estes dados sugerem que os adenocarcinomas da JEG e parte daqueles cárdicos ou subcárdicos têm patogênese semelhante. Não se associam à gastrite atrófica e metaplasia intestinal, o que os distingue dos adenocarcinomas do estômago distal.

## Apoio Financeiro:

Ana Margarida M. F. Nogueira – Bolsista CNPq (Processo 500459/2003-7)

José Sérgio Carriero Junior – Iniciação Científica – PIBIC/CNPq (Processo 502472/2004-9)

## REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. In IARC Cancer Base N° 5 version 2.0. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Guilford P, Lambert R, Megraud *et al.* Gastric carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, Editors. Pathology and genetics: tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. p.39-52.
3. Spechler SJ, Dixon MF, Genta R, Hainaut P, Lambert R, Siewert R. Adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, Editors. Pathology and genetics: tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2000. p.32-36.
4. Wijnhoven BPL, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. *Br J Surg.* 1999; 86:529-35.
5. Okabayashi T, Gotoda T, Kondo H, Inui T, Ono H, Saito D *et al.* Early carcinoma of the gastric cardia in Japan. *Cancer.* 2000; 89:2555-9.
6. Diessen A, Van Raemdonck D, De Leyn P, Filez L, Peeters M, Winnepenninckx V. Are carcinomas of the cardia oesophageal or gastric adenocarcinomas? *Eur J Cancer.* 2003; 39: 2487-94.
7. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965; 64: 31-49.
8. Ming SC. Gastric carcinoma: a pathobiological classification. *Cancer* 1977; 39:2475-85.
9. Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 6<sup>th</sup> ed. New York: Wiley-Liss Inc.; 2002.
10. Dixon MF, Genta RM. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 1161-81.
11. Filipe MI, Muñoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A *et al.* Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer.* 1994; 57:324-9.
12. Herrmann K, Niedobitek G. Epstein-Barr virus-associated carcinomas: facts and fiction. *J Pathol.* 2003; 199:140-5.

13. Werner M, Flejou JF, Hainaut P, Höfler H, Lambert R, Keller G *et al.* Adenocarcinoma of the oesophagus. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, Editors. Pathology and genetics: tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2000. p.20-6.
14. Ectors N, Driessen A, De Hertog G, Lerut T, Geboes K. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction or cardia different from Barrett adenocarcinoma? Arch Pathol Lab Med. 2005; 129:183-5.
15. Fléjou JF. Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer. Gut. 2005; 54 (Suppl I):i6-i12.
16. Jankowski JA, Wright NA, Meltzer SJ, Triadafilopoulos G, Geboes K, Casson AG, *et al.* Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. Am J Pathol. 1999; 15:965-73.
17. Flucke U, Steinborn E, Dries V, Mönig SP, Schneider PM, Thiele J, *et al.* Immunoreactivity of cytokeratins (CK7, CK20) and mucin peptide core antigens (MUC1, MUC2, MUC5AC) in adenocarcinomas, normal and metaplastic tissues of the distal oesophagus, oesophago-gastric junction and proximal stomach. Histopathology. 2003; 43:127-34.
18. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Câncer no Brasil: dados dos registros de câncer de base populacional. Rio de Janeiro: INCA; 2006. [Citado em 2007 Out.] Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006>.
19. Lemes LAO, Neunschwander LC, Matta LAC, Osório Filho J, Soares PCM, Cabral MMDA *et al.* Carcinoma gástrico: análise sistemática de 289 gastrectomias consecutivas em Belo Horizonte (MG). J Bras Patol Med Lab. 2003;39:57-65.