Rev. Méd. Paraná, Curitiba.
2021; 79(Supl. 1):47-48. DOI: 10.55684/79.2.1652 (disponível em 06/2022)

Artigo Original

INSTABILIDADE MICROSSATÉLITE E EPSTEIN-BARR VÍRUS COMO FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

MICROSSATELLITE INSTABILITY AND EPSTEIN-BARR VIRUSES AS RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF GASTRIC ADENOCARCINOMA

Allan Henrique **FALAVINHA**[1], Susana Puga **RIBEIRO**[1], Joao Otavio Ribas **ZAHDI**[1], Juliana Cristina Romero Rojas **RAMOS**[1], Ana Cristina Lira **SOBRAL**[1,2]

REV. MÉD. PARANÁ/1652

Falavinha AH, Ribeiro SP, Zahdi JOR, Ramos JCR, Sobral ACL. Instabilidade microssatélite e epstein-barr vírus como fatores de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(Supl. 1):47-48.

RESUMO - Ainda que a ciência avance a passos largos, o câncer gástrico continua figurado como condição comum e letal e muitas controvérsias existem em relação aos agentes agressores que o estimulem. O objetivo deste estudo foi avaliar o grau de relação entre o Epstein-Barr vírus, a instabilidade microssatélite e o adenocarcinoma gástrico. É estudo transversal retrospectivo que consistiu na revisão de 35 laudos de pacientes com adenocarcinoma gástrico. Obteve-se blocos de parafina e lâminas histopatológicas coradas pela técnica de H&E, ambos contendo amostras com diagnóstico prévio de adenocarcinoma gástrico. Após foram testados por imunoistoquímica os biomarcadores MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Em conclusão, tanto o Epstein-Barr vírus quando a instabilidade microssatélite estão presentes em proporção significativa de adenocarcinoma gástrico.

DESCRITORES - Câncer gástrico. Instabilidade de microssatélites. Epstein-Barr vírus.

INTRODUÇÃO

Ainda que a ciência avance a passos largos, o câncer gástrico continua figurado como condição comum e letal e muitas controvérsias existem em relação aos agentes agressores que o estimulem. O objetivo deste estudo foi avaliar o grau de relação entre o Epstein-Barr vírus (EBV), a instabilidade microssatélite (IMS) e o adenocarcinoma gástrico.

MÉTODO

É estudo transversal retrospectivo que consistiu na revisão de 35 laudos, do período de janeiro de 2019 a dezembro de 2020, de pacientes com adenocarcinoma gástrico. Obteve-se blocos de parafina e lâminas histopatológicas coradas pela técnica H&E, ambos contendo amostras com diagnóstico prévio de adenocarcinoma gástrico. Foi considerado como critério de exclusão prontuários cujos laudos não contemplavam todas as informações pertinentes ao estudo, casos em que as lâminas e blocos selecionados pelo prontuário eletrônico não foram encontrados, bem como aqueles que, após a montagem do TMA (tissue microarrays/blocos teciduais multiamostrais) não demonstraram neoplasia. Após a confecção destes blocos, eles foram utilizados para a confecção das lâminas multiamostrais, nas quais foram testados os biomarcadores pela imunoistoquímica para verificar a presença ou não da positividade para os marcadores de IMS consagrados na literatura (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) e para realizar exame de hibridização in situ cromogênica (CISH) para EBV. A técnica realizada para a construção dos TMAs - ou blocos multiamostrais - consistiu na montagem de blocos de parafina, com múltiplas amostras, para confecção de lâminas histológicas com várias amostras, a fim de realizar técnicas imunoistoquímicas em vários tecidos de uma só vez, agilizando a avaliação das amostras em um tempo observacional único e barateando o custo do material.

RESULTADOS

EBV foi encontrado em sete amostras (20%). A IMS foi detectada em oito (22,8%). De todas as amostras EBV positivas, cinco (71,4%) foram encontradas em homens (p=1), cinco (71,4%) acima dos 60 anos de idade (p=0,32), quatro (57,1%) em localização proximal (p=0,677), e seis (85,7%) eram pouco diferenciados (p=0,804). De todas as amostras com IMS, seis (75%) foram encontradas em homens (p=1), cinco (62,5%) acima dos 60 anos (p=0,764), seis (75%) em localização distal (p=0,244) e seis (75%) eram pouco diferenciadas (p=1, Figuras 1 a 4)

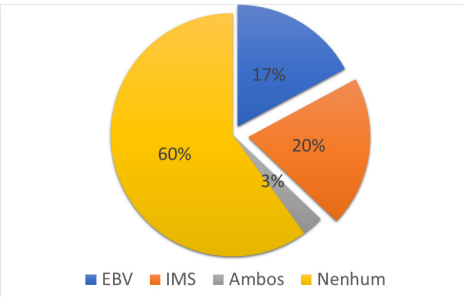

FIGURA 1 – PERCENTUAL DE CASOS COM IMUNOMARCAÇÃO PARA EBV E IMS, SEGUNDO A QUANTIDADE DE PACIENTES

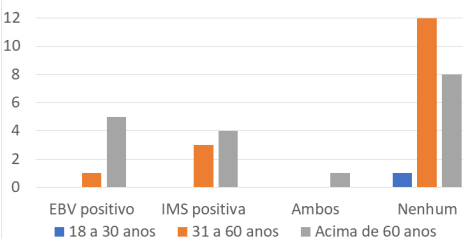

FIGURA 2 - VIA CARCINOGÊNICA EM RELAÇÃO A IDADE

Trabalho realizado na [1]Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil; [2] Laboratório Byori de Anatomia Patológica, Curitiba, PR, Brasil.

ORCID
Ana Cristina Lira Sobral 0000-0001-6982-3134
Susana Puga Ribeiro 0000 – 0002 - 9967-7972

Endereço para correspondência: Allan Henrique Falavinha
Endereço eletrônico: alvinha29@hotmail.com

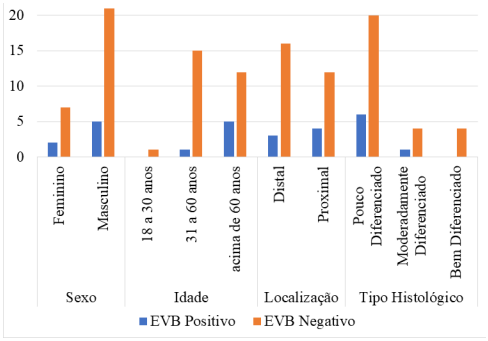

FIGURA 3 - PERFIL CLINICOPATOLÓGICO EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE EBV

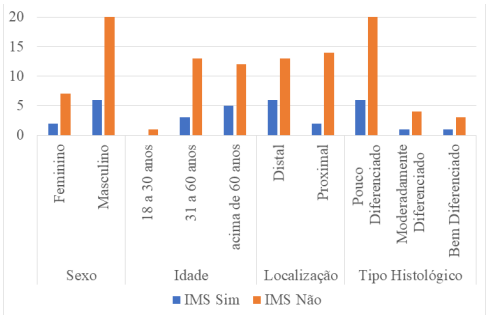

FIGURA 4 - PERFIL CLINICOPATOLÓGICO EM RELAÇÃO À IMS

DISCUSSÃO

O INCA (2020) tem como estimativa 21.230 novos casos de câncer de estômago, sendo 62% em homens, o que se aproxima do número encontrado no presente trabalho, cuja amostra é composta por 74% de homens. Pereira et al. (2019)[7] encontraram número semelhante. Além disso, no presente estudo, 94,3% dos pacientes tinham idade acima de 31 anos, corroborando os outros resultados[7].

A associação entre o EBV e o carcinoma gástrico se faz presente em 8-10%[2], ao passo que o valor encontrado neste estudo foi de 20%. Tal discrepância poderia ter relação com o tamanho da amostra, uma vez que existem grandes estudos com 5,7% de associação com EBV e outros com menos. Contudo, outros estudos com menos pacientes também demonstram prevalência viral menor[2,8]. Há, portanto, que se reconhecer a possibilidade de que a discrepância se deva à própria distribuição mundial do vírus e sua prevalência em cada região.

No presente estudo não foi encontrada diferença estatisticamente significativa de acometimento entre homens e mulheres com CGaEBV, tampouco em relação à localização anatômica; contudo, há grande concordância na literatura de que o CGaEBV predomina em porções proximais do órgão e acomete mais homens que mulheres[6]. Se por um lado existe a possibilidade de que a discrepância entre prevalência de EBV e demais estudos possa não se dever ao tamanho da amostra, o mesmo não se pode dizer com relação aos dados do perfil dos pacientes acometidos pelo CGaEBV. Lee et al. (2009)[5] analisaram 40 estudos e concluíram que há associação entre o CGaEBV e o sexo masculino e também reunindo um aporte de mais de 6000 mil casos demostraram haver concordância na literatura quanto ao acometimento de porções proximais do estômago quando se trata de CGaEBV.

A IMS foi encontrada em oito pacientes (22,9%), dado similar ao citado pelo National Cancer Institute, que é de 22%. Contudo, não houve prevalência de acometimento nos gêneros, tampouco de localização anatômica ou faixa etária. Por outro lado, além de possíveis interferências amostrais, é necessário levar em conta o fato de que a imunoistoquímica, utilizada para análise das proteínas produzidas pelo sistema MMR, pode gerar dados equivocados quando se trata de casos raros de "mutação sem sentido" nos genes hMLH1 e hMSH6, onde há afinidade normal ao exame, mas atividade enzimática alterada. Isso pode levar a dados discrepantes para uma mesma amostra, pois apenas o PCR é capaz de dirimir tal dúvida. Pereira (2018)[7] ainda cita a possibilidade de que a variação na prevalência da IMS se deva à quantidade de marcadores pesquisados.

CONCLUSÃO

Tanto o EBV quando a IMS estão presentes em proporção significativa dos casos de adenocarcinoma gástrico. Não foram detectados padrões epidemiológicos e patológicos estatisticamente significativos para casos com pelo EBV ou IMS, fato este que pode ter relação com o tamanho da amostra.

Falavinha AH, Ribeiro SP, Zahdi JOR, Ramos JCR, Sobral ACL. Microssatellite instability and Epstein-Barr viruses as risk factors for the development of gastric adenocarcinoma. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(Supl. 1):47-48.

ABSTRACT - Although science advances by leaps and bounds, gastric cancer continues to figure as a common and lethal condition and many controversies exist in relation to the aggressive agents that stimulate it. The aim of this study was to evaluate the degree of relationship between Epstein-Barr virus, microsatellite instability and gastric adenocarcinoma. It is a retrospective cross-sectional study that consisted of a review of 35 reports of patients with gastric adenocarcinoma. Paraffin blocks and histopathological slides stained using the H&E technique were obtained, both containing samples with a previous diagnosis of gastric adenocarcinoma. Afterwards, the biomarkers MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 were tested by immunohistochemistry. In conclusion, both Epstein-Barr virus and microsatellite instability are present in a significant proportion of gastric adenocarcinoma.

HEADINGS - Gastric cancer. Microsatellite instability. Epstein-Barr virus.

REFERÊNCIAS

1. ABE, H. et al. ARID1A expression loss in gastric cancer: pathway-dependent roles with and without Epstein–Barr virus infection and microsatellite instability. **Virchows Arch**, v. 461, n.4, p.367-377, out. 2012.
2. BOYSEN, T. et al. EBV associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. Br J Cancer. v.101, p.530-533, 2009.
3. BUSCHLE, A.; HAMMERSCHMIDT, W. Epigenetic Lifestyle of Epstein-Barr Virus. **Semin Immunopathol**, v. 42, n. 2, p. 131-142, mar. 2020.
4. HUTT-FLETCHER, M.L. The Long and Complicated Relationship Between Epstein-Barr Virus and Epithelial Cells. **J Virol**, v. 91, n.1, out. 2016.
5. LEE, I. K.; et al. Prognostic value of CEA and CA 19-9 tumor markers combined with cytology from peritoneal fluid in colorectal cancer. Ann Surg Oncol. V.16, n.4, p.861–870, apr. 2009
6. PEREIRA, M.A. Vírus Epstein-Barr, instabilidade de microssatélite e expressão de PD-L1 nos adenocarcinomas gástricos: aspectos clínico-patológicos e prognóstico. 2018. 153 f. Dissertação (Mestrado em ciências) - Faculdade de Medicina da cidade de São Paulo. São Paulo, 2018.
7. PEREIRA, M.A. et al. Câncer gástrico em adultos jovens: um grupo de pior prognóstico? **Rev. Col. Bras. Cir**, v.46, n.4, jan. 2019.
8. RAWLA, P.; BARSOUK, A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. **Prz. Gastroenterol,** v. 14, n. 1, p. 23-38, nov. 2018.
9. RIBEIRO-SILVA, A.; ZUCOLOTO, S. O papel do vírus epstein-barr na tumorigênese humana. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 36; p. 16-23, jan./mar. 2003.
10. ZHAO, Y. et al. Gastric cancer: genome damaged by bugs. **Nature**, v. 39, n. 17, p. 3427-3442, mar. 2020.