

## CANCERUL GASTRIC: IMPORTANȚA EXAMENULUI ANATOMOPATOLOGIC ÎN SUPRAVIEȚUIREA DUPĂ REZECȚIE

CSILLA KOVÁCS<sup>1</sup>, R. KISS<sup>2</sup>, L. KISS<sup>3</sup>, ALINA SIMONA BEREANU<sup>4</sup>

<sup>1,4</sup>Doctorand Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu, <sup>2,3</sup>Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

**Cuvinte  
metastaze  
carcinom  
histologie**

**cheie:** **Rezumat:** Introducere: Rația nodulilor limfatici și starea nodulilor limfatici reprezintă cel mai important factor prognostic la pacienții cu cancer gastric, semnificația prognostică a gradului de profunzime a invaziei peretelui gastric, precum și a tipului histopatologic este neclară. Extensia rezecției gastrice în cancerul gastric, depinde de mărimea tumorii, de topografia tumorii, de profunzimea invaziei parietale și de încadrarea în tipul histologic intestinal sau difuz al clasificării Laurén. Scopul acestui studiu a fost de a determina valoarea prognostică al tipului histologic intestinal și difuz în cancerul gastric, precum și a tipurilor bine și slab diferențiate. Material și metodă: În acest studiu au fost evaluați histopatologic 252 de pacienți cu cancer gastric, prin încadrare în tipul bine și slab diferențiat. Adenocarcinomul gastric bine diferențiat a inclus cele tubulare și papilare, în cel slab diferențiat a fost încadrat carcinomul medular și carcinomul mucipar bine diferențiat (CGBD). În categoria carcinomului slab diferențiat a fost inclus carcinomul schiros, carcinomul în nel cu pecetă și carcinomul mucipar slab diferențiat (CGSD). Rezultate: La pacienții cu CGSD, tumorile au fost localizate în 1/3 medie al stomacului, fiind în prezența metastazelor din nodulii limfatici (N+), cu invazia seroasei (T3-T4) și cu prezența carcinomatozei peritoneale (rar). Pacienții cu CGBD, au prezentat tumori localizate în 1/3 inferioară a stomacului, tumorile fiind de dimensiuni mai mici și cu metastaze hepatice. Procentul de supraviețuire la 5 ani la pacienții cu prezența invaziei seroasei, însă cu (N-), a fost de 32% în CGBD, față de 28% din CGSD,  $p=0,086$ . Procentul de supraviețuire la 5 ani la pacienții cu fără invazia seroasei, dar cu N+, a fost de 28% în CGBD și de 29% în cancerule slab diferențiate,  $p=0,008$ . Supraviețuirea generală la 5 ani pentru pacienții cu CGBD a fost de 29% față de 21% din CGSD.  $p=0,058$ , situație vizibilă în tumorile  $\geq 10$  cm (21% față de 14%),  $p=0,017$ . Analiza multivariată indică faptul că din punct de vedere histopatologic, starea tumorii, tipul histologic (CGBD față de CGSD) au fost factori de prognostic independenți. Concluzii: Tipul histologic reprezintă un indicator pentru prognosticul evoluției tumorii în cancerul gastric. În terapia cancerului gastric, este necesară evaluarea tipului histologic al tumorii (bine sau slab diferențiat), al profunzimii invaziei peretelui gastric și starea nodulilor limfatici (N+ față de N-).

**Keywords:** lymph node metastasis, gastric carcinoma, histology

**Abstract:** Background: Lymph node ratio and lymph node status are the most important prognostic factors in the patients with gastric carcinoma, and the depth of wall invasion, and the prognostic significance of the histological type is unclear. The extent of stomach resection in gastric cancer depends on tumour size, tumour location, depth of invasion, and the histological allocation to intestinal or diffuse type according to Laurén. The aim of this study was to determine the prognostic value of the intestinal and diffuse histological types of gastric carcinoma, and of the well and poorly differentiated types. In this study, we histopathologically assessed 252 patients with gastric cancer, by well and poorly differentiated type. Well differentiated carcinoma of the stomach included tubular and papillary adenocarcinomas, poorly differentiated medullary carcinoma, and well differentiated mucinous carcinoma (WDGC). For poorly differentiated carcinoma, we included the scirrhous carcinoma, signet ring cell carcinoma, and poorly differentiated mucinous gastric carcinoma (PDGC). Results: In the patients with PDGC, the tumour was located in the middle third of the stomach, with lymph node metastasis, serosal invasion (T3-T4), and peritoneal carcinomatosis (rarely). The patients with WDGC were with tumour located in the lower third of the stomach, small tumour size and liver metastasis. The 5-year survival rate with serosa positive tumours, but with lymph node negative, was in WDGC of 32% vs. 28% in PDGC.  $p=0,086$ . The 5-year survival rate in the patients with serosa negative, but lymph node positive cancer, was of 28% in WDGC, vs. 29% in PDGC,  $p=0,008$ . The overall 5-year survival rate for the patients with WDGC was of 29% vs. 21% in PDGC.  $p=0,058$ , situation visible in tumours  $\geq 10$  cm, (21% vs. 14%,  $p=0,017$ ). Multivariate analysis indicated that from the pathological point of view, tumour satus, histological type (WDGC vs. PDGC) were independent prognostic factors. Conclusions. Histological type is an indicator for tumour progression in gastric carcinoma. In the management of the gastric carcinoma, the histological type of tumour, (well and poorly differentiated), the depth of wall infiltration, and the status of the lymph node (N+,N-), as well as the size of the tumour ( $\geq 5$ cm,  $\geq 10$ cm) should be evaluated.

<sup>1</sup>Autor corespondent: Kovacs Csilla, Str. Mașiniștilor, Nr. 45, Sibiu, 550233, România, E-mail: akcsilla@yahoo.com, Tel: +40765 331234  
Articol intrat în redacție în 20.07.2012 și acceptat spre publicare în 03.09.2012  
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2012;2(4):60-65

## ASPECTE CLINICE

### INTRODUCERE

Prognosticul pacienților cu cancer gastric, este determinat de factori asociați ai tumorii și al pacientului purtător al afecțiunii maligne.(1-3) În mod ideal, ar fi necesară cunoașterea preterapeutică a factorilor de prognostic, pentru a putea individualiza terapia.

Cancerul gastric poate fi împărțit în două mari categorii.(4)

Primul este tipul intestinal sau diferențiat, caracterizat prin creștere expansivă și metastaze hepatice. Al doilea tip este cel difuz, infiltrativ, slab diferențiat, caracterizat prin metastaze peritoneală și tendință la infiltrare locoregională.

Tumorile cele mai agresive sunt considerate cele slab diferențiate, și includ tipurile cu celule în inel cu pecetă, adenocarcinoamele mucipare, însă unele din aceste tumori prezintă caracteristici biologice similare cu tipurile bine diferențiate.(5,6) De altfel clasificarea histopatologică a cancerului gastric este complexă, și dificilă, în primul rând datorită coexistenței mai multor caracteristici histologice în aceeași tumoră, și datorită morfologiei cancerului gastric, care prezintă varietăți substanțiale ale diferențierii histopatologice.(7,8,9)

În ceea ce privește sistemele de clasificare, cel mai aplicat și folosit este cel propus de Laurén și sistemul WHO (World Health Organization).

Clasificarea WHO, se bazează pe elemente morfologice. Cancerul gastric este împărțit în 5 categorii: adenocarcinoame, carcinoame cu celule adenoacinoase, carcinomul cu celule scuamoase, carcinomul nediferențiat și carcinomul neclasificabil. Adenocarcinomul este împărțit în 4 tipuri: papilar, mucinos, tubular și cu celule în inel cu pecetă.(11)

Tipul histologic al pieselor de rezecție gastrică, este reflectat prin clasificarea Laurén, iar extensia rezecției depinde de topografia tumorii, de mărimea tumorii, de profunzimea invaziei parietale (5) și de rezultatul histologic.(11) În tumorile cu caracteristici difuze, se preferă gastrectomia totală cu limfadenectomia sistematică, cu excepția posibilă a cancerului incipient, localizat în antrul gastric (early cancer).(13,14)

În tipurile histopatologice intestinale, cu localizare antrală, în special în CT<sub>1</sub> și CT<sub>2</sub>, poate fi preferată gastrectomia subtotală cu limfadenectomie standard.(15)

Noul sistem american de stadializare AJCC (American Joint Committee on Cancer) și UICC (International Union Against Cancer) și clasificarea AJCC/UICC bazată pe numărul de noduli limfatici metastatici, este superior clasificării japoneze, care se bazează pe nivelul la care se află metastazele ganglionare.(16,17)

În cancerul colorectal clasificarea Dukes este cea folosită, întrucât este simplă și cu acuratețe în aprecierea prognosticului.(18) Sistemul de clasificare Dukes poate fi aplicat pentru cancerul gastric și subdivizarea cazurilor Dukes C pentru profunzimea invaziei parietale este folosită.(19,20)

### SCOP

Scopul acestui studiu a fost de a determina valoarea prognostică al tipului histologic intestinal și difuz în cancerul gastric, precum și a tipurilor bine și slab diferențiate.

### MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Au fost studiați 252 de bolnavi cu cancer gastric, toți pacienții fiind cu gastrectomie asociată cu limfadenectomie, intervalul studiat fiind între 1980-2005. Toate piesele de rezecție au fost fixate în formol de 10%, înglobate în parafină, colorate cu HE și examinate de anatomopatologii spitalului clinic imediat după rezecție. Din studiul documentelor anatomopatologice, a

rapoartelor operatorii, au fost obținute date privind tipul intervenției avute, profunzimea invaziei tumorale, starea nodulilor limfatici, respectiv a invaziei nodulilor, prezența infiltrației vasculare, seroase, a metastazelor hepatice, volumul și topografia tumorilor, vârsta pacienților și a carcinomatozei peritoneale.

Biopsiile practicate din tumorile gastrice, au fost colorate cu HE (hematoxilină eozină). La 100 de bolnavi din cei 252 am obținut rezultatele clasificării Laurén pe baza biopsiilor gastrice preoperatorii și comparate cu piesele de rezecție.

Atât piesele endoscopice, cât și cele de rezecție au fost reevaluate și reclasificate pe baza sistemului de clasificare a lui Laurén.

În acest studiu au fost diferențiate adenocarcinomul slab diferențiat, iar adenocarcinomul mucipar a fost împărțit în tipul bine și slab diferențiat.

În categoria adenocarcinomului gastric bine diferențiat au fost identificați 25 adenocarcinoame papilare, 55 de adenocarcinoame tubulare bine diferențiate, 43 de adenocarcinoame tubulare moderat diferențiate, 15 adenocarcinoame medulare și 2 adenocarcinoame mucipare, n=140. În categoria carcinomului gastric slab diferențiat n=112, 64 au fost adenocarcinoame schiroase, 7 adenocarcinoame mucipare, 41 carcinoame în inel cu pecetă.

Pentru stadializarea cancerului gastric am folosit criteriul lui Laurén și clasificarea Dukes, astfel stadiul A a inclus tumorile limitate la mucoasă, submucoasă sau la muscularis propria al peretelui gastric. În stadiile Dukes B au fost încadrate cazurile în care tumora s-a extins până în subseroasă sau la seroasa gastrică, Dukes C incluzând toate tumorile cu N+ (metastaze limfatice).

În acest studiu, cazurile Dukes C au fost reevaluate și subdivizate pentru profunzimea invaziei parietale. Dukes C<sub>a</sub> în care invazia tumorală nu a atins muscularis propria, C<sub>b</sub> în care invazia a afectat muscularis propria.

Supraviețuirea a fost urmărită și evoluată la pacienții care au supraviețuit peste 4 ani. Procentul de supraviețuire cumulată a fost calculat pe baza metodei Kaplan-Meier, iar curba de supraviețuire a fost testată prin metoda Mantel-Cox.

Diferența semnificativă statistic a fost realizată prin testul Q- pătrat și prin testul T-student. Clasificarea histologică la 100 de bolnavi reevaluați a fost comparată între sistemul WHO și cea a lui Laurén.

### REZULTATE

Tabelele 1 și 2 arată comparația între clasificarea pre- și postoperatorie efectuată pe baza sistemului Laurén. Acest studiu a fost realizat pe 100 piese de rezecție, din totalul de 252 de cazuri al studiului.

**Tabelul nr. 1. Clasificarea Laurén a pieselor de biopsie și de rezecție în 100 de cancer gastric**

	Diagnostic biptic n=%	Diagnostic al piesei de rezecție n=%
Intestinal	48	43
Difuz	36	34
Mixt	7	16
Neclasificat	9	7

## ASPECTE CLINICE

**Tabelul nr. 2. Comparație între clasificarea Laurén bazat pe rezultatele biopsiei endoscopice și a pieselor de rezecție**

Biopsia endoscopică	Piesa de rezecție				Total
	Intestinal	Difuz	Mixt	Neclasificabil	
Intestinal	36	2	7	1	46
Difuz	0	30	4	1	35
Mixt	2	1	5	1	9
Neclasificabil	5	1	2	2	10
Total	43	34	18	5	
Sensibilitate	88,30%	91,1	27,9%	40%	
Specificitate	81,5	92,4	95%	90,7%	

Din 46 de tumori intestinale, numai 36 (79%) s-au dovedit a fi intestinale pure din piesele de rezecție, 7 cazuri au fost de tip mixt, 2 cazuri au fost de tip difuz, 1 caz neclasificabil. La 10 pacienți nu s-a putut stabili un diagnostic histologic adecvat, prin evaluarea biopsiilor preoperatorii (tabelul nr. 2).

În biopsiile endoscopice, tipul difuz a fost prezent în 35 de cazuri, iar în piesele de rezecție acest diagnostic a fost confirmat în numai 30 de cazuri. Cu ajutorul clasificării WHO 83% din cazuri au arătat concordanță între biopsiile endoscopice

și piesele de rezecție. Dintre aceștia, 44% au fost adenocarcinoame tubulare, 2% au fost carcinoame mucipare, 27% carcinoame cu inel cu pecetă (tabelul nr. 3).

**Tabelul nr. 3. Comparația dintre clasificarea WHO bazată pe biopsie și piesa de rezecție**

	Biopsie diagnostic %	Diagnostic al piesei de rezecție %
Adenocarcinom		
Mucipar	2	1
Carcinom cu inel în pecetă	16	16
Mixt	1	0
Carcinom tubular papilar	29	26
Carcinom nediferențiat	2	7

Adenocarcinomul gastric bine diferențiat a fost decelat frecvent în 1/3 inferioară a stomacului (52%, față de 30%). Aceste tumori au fost tratate prin gastrectomie distală (71% față de 58%), având volum mic (4,7cm față de 6,4cm) (tabelul nr. 4).

**Tabelul nr. 4. Caracteristicile clinico-patologice**

Caracteristici		Bine diferențiat n=141 %	Slab diferențiat n=111 %	Valoarea p
Localizare	1/3 superioară	32 (23%)	16 (15%)	<0,01
	1/3 medie	36 (25%)	60 (55%)	
	1/3 inferioară	73(52%)	35 (30%)	
Gastrectomia	Totală	41 (29%)	46 (42%)	<0,01
	Parțială	100 (71%)	65 (58%)	
Invazia seroasei	Absentă	81 (57%)	52 (47%)	<0,05
	Prezentă	60 (43%)	59 (53%)	
Metastazele în NL	Absent	57 (40%)	49 (45%)	<0,01
	Prezent	84 (60%)	62 (55%)	
Metastaze hepatice	Absent	133 (94%)	111 (100%)	<0,01
	Prezent	8 (6%)	0 (0%)	
Permeația vasculară	Absentă	7 (5%)	3 (2%)	N.S.
	Prezentă	134 (95%)	108 (98%)	
Stadiul bolii	I, II	41 (29%)	17 (16%)	<0,01
	III; IV	100 (71%)	94 (84%)	
Dukes	A	13 (9%)	8 (8%)	<0,05
	B	71 (51%)	41 (37%)	
	C <sub>a</sub>	9 (7%)	11 (10%)	
	C <sub>b</sub>	48 (34%)	51 (45%)	

Frecvența invaziei seroasei a fost de 45% față de 53,3%, N+ a fost de 40% față de 55%, stadiile III, IV au fost 29% față de 44%. Ceea ce diferă între cancerul gastric bine diferențiat și slab diferențiat este faptul că prima metastază hepatică a fost prezentă în 6%, iar în categoria a doua, slab diferențiată carcinomatoza peritoneală a fost prezentă în 6%.

Procentul general de supraviețuire pentru pacienții cu cancer bine diferențiat a fost superioră celor cu forme nediferențiate, 32% față de 28%, și diferența a fost semnificativă atunci când cancerul bine și slab diferențiat au fost comparate la pacienții cu tumori egale sau mai mari de 10cm (22% față de 14%), p=0,017

## ASPECTE CLINICE

Supraviețuirea la 5 ani la cazurile cu invazia seroasei, însă cu N- (Dukes B), a fost semnificativ mai mare în formele bine diferențiate față de cele slab diferențiate (41% față de 28%)  $p=0,086$ , pe când supraviețuirea la 5 ani la pacienții fără invazia seroasei, dar cu N+, (Dukes C<sub>a</sub>) a fost semnificativ mai mică în formele bine diferențiate față de cele slab diferențiate (28% față de 29%),  $p=0,008$  (tabelul nr. 4).

În cazurile cu sau fără prezența invaziei seroasei și cu N+ (metastaze în nodulii limfatici), Dukes A sau C, supraviețuirea la 5 ani nu a fost diferită între cancerele gastrice bine și slab diferențiate (figura nr. 1). În cazul în care a fost prezentă numai invazia seroasei sau N+ (Dukes B sau Dukes C<sub>a</sub>) supraviețuirea la 5 ani a fost diferită între cele două grupe (figura nr. 1).

**Figura nr. 1. Supraviețuirea la 5 ani în cancerele gastrice bine și slab diferențiate**

		Metastaze în nodulii limfatici			
		Fără		Prezentă	
Invasia seroasei	Absentă	Dukes A		Dukes C <sub>a</sub>	
		Bine dif. 80%	Slab dif. 88%	Bine dif. 28%	Slab dif. 29%
	Prezentă	Dukes B		Dukes C <sub>b</sub>	
		Bine dif. 41%	Slab dif. 28%	Bine dif. 25%	Slab dif. 21%

**Factorii de prognostic:** Analiza multivariată a arătat, că factorii prognostici au fost reprezentați de tipul de gastrectomie (parțial sau total,  $p<0,01$ ), de stadiul bolii (I, II, III, IV,  $p<0,01$ ), de volumul tumorii, ( $<4\text{cm}$  față de  $\geq 4\text{cm}$ ,  $p<0,05$ ).

Privind datele anatomopatologice a tumorii, factorii prognostici au fost reprezentați de tipul histologic (bine sau slab diferențiat,  $p<0,01$ ), de permeația seroasă (lipsă/prezentă,  $p<0,05$ ), de clasificarea Dukes (A, B, C,  $p<0,05$ ), de stadiul bolii (I,II/III,IV,  $p<0,01$ ), împreună cu volumul tumorii ( $<4\text{cm}/\geq 4\text{cm}$ ,  $p<0,01$ ).

În tumorile cu rezecții efectuate cu intenții curative, factorii de prognostic au fost: tipul histologic (bine sau slab diferențiat,  $p<0,05$ ), stadiul bolii (I,II/III,IV,  $p<0,05$ ), cu remarcă că există diferență în prognostic după rezecțiile curative din cancerele gastrice, între stadiile III<sub>A</sub> și III<sub>B</sub> pentru supraviețuirea la 5 ani, și prezența metastazelor din nodulii limfatici (absent/prezent  $p<0,05$ ).

### DISCUȚII

Laurén a identificat două tipuri histologice în cancerul gastric (10) intestinal și adenocarcinomul difuz. Evaluarea histologică a tipului intestinal definește acest tip de tumoră, ca și o tumoră glandulară, pe când tipul difuz a fost definit sub forma tumorii cu insule de celule tumorale solitare sau mici, fără formare de glande.(10,21,22)

Există opinii diferite privind clasificarea histopatologică al cancerului gastric, dificultățile sunt cauzate de diferiți factori de creștere, precum și de comportamentul celulelor tumorale nediferențiate.(23,24,25) Este deosebit de importantă acuratețea preoperatorie a clasificării Laurén pentru stabilirea strategiei chirurgicale, pentru aprecierea extensiei rezecției și al limfadenectomiei.(14,26)

În 1997 Ming a propus o clasificare histopatologică a cancerului gastric, bazată pe creșterea tumorii și a invazibilității.(27) În această clasificare există tipul de cancer

care prezintă creștere expansivă în masă, cu delimitare și circumscriere periferică și tipul de cancer infiltrativ care crește profund și rapid prin celule tumorale individuale.(27)

În 1982 Sugano arătat că, cancerele gastrice se pot clasifica în două tipuri, corelate cu histogeneza cancerului.(28) În această clasificare, tipul diferențiat include adenocarcinomul tubular și papilar, pe când tipul nediferențiat include adenocarcinomul slab diferențiat, cancerul cu inel cu pecetă și adenocarcinomul mucipar.

În publicațiile lui Laurén (10) și a lui Boldus (24), adenocarcinomul slab diferențiat, tipul solid sau medular, se caracterizează prin celule tumorale izolate, prin metastaze hemotrope în ficat.

Adenocarcinomul mucipar poate fi clasificat în două tipuri histologice, pe baza gradului de formare glandulară a celulelor maligne. Tipul bine diferențiat se caracterizează prin prezența epiteliului tubular sau papilar înalt diferențiat la nivelul polului mucinos, iar cel slab diferențiat este la nivelul polului mucinos cu celule în inel cu pecetă.(5) După opinia lui Adachi (5) adenocarcinomul mucinos din tipul bine diferențiat se caracterizează clinic prin pacienți vârstnici, creșterea locală a tumorii și metastaze hepatice.

Comportamentul biologic al adenocarcinomului medular slab diferențiat și al adenocarcinomului mucinos bine diferențiat este similar în cancerul gastric bine diferențiat și aceste două subtipuri trebuie excluse din cancerul gastric nediferențiat.(29,30)

Clasificarea preoperatorie Laurén este foarte importantă, întru-cât dacă biopsia tumorii este interpretată eronat ca tip intestinal, extensia rezecției este mai limitată. În acest context marginea de siguranță trebuie să fie în tipul intestinal de 4-5cm și de 8-10cm pentru tumorile difuze.(13,14,31,32) Dacă tipul intestinal diagnosticat prin biopsie, se dovedește de a fi de tip difuz în examinarea la parafină al piesei rezecate, atunci gastrectomia subtotală și marginea de siguranță insuficientă, cresc riscul recidivei locale, cu prognostic sever.(32) De altfel, încadrarea în clasificarea Laurén preoperatorie a cancerului gastric biopsiat, reprezintă o problemă relevantă în oncologia chirurgicală și rezultatele din literatură prezintă discrepanță între clasificarea pre- și postoperatorie al cancerului gastric în 25% din cazuri. Johansson (cit. 29) a raportat diferența privind diagnosticul histopatologic preoperator între biopsii și rezecat în 65 din 382 de pacienți (17%). Davessar (33) raportează un nivel de diferență de diagnostic pre- și postoperator de 28%, iar Amorosi (34) în 23% din cazuri.

În mai multe studii clinico-patologice al cancerului gastric, tipul intestinal sau diferențiat au fost asociate cu vârsta înaintată, cu sexul bărbătesc și cu metastaze hemotrope hepatice (35), pe când tumorile difuze, infiltrative, cancerelor nediferențiate au fost corelate cu vârsta tânără, sex feminin, exacerbare și diseminare peritoneală.(28,36)

În studiul nostru, am clasificat histopatologic cancerelor gastrice în cancer bine și slab diferențiate, observând diferență între aceste două tipuri, privind topografia, mărimea tumorilor, localizarea metastazelor și recidiva locală. După Adachi (37) diferența dintre aspectele patologice și morfologice în cancerelor gastrice bine și slab diferențiate, pot fi atribuite nu numai particularităților biologice a celulelor maligne, dar și arhitecturii vasculare a stromei tumorii.

Noda (cit. 32) și colaboratorii a evaluat 207 pacienți bazați pe clasificarea Laurén, clarificând, că procentul de supraviețuire la 5 ani, a fost mai ridicat la pacienții cu tipul intestinal în raport cu tipul difuz (74% față de 60%).

Riberio (38) și colaboratorii indică, că supraviețuirea la 5 ani în tipul intestinal a fost de 44% față de 28% din tumorile

gastrice difuze. Nu este clar, prin ce este important tipul histologic în vederea estimării evoluției pacienților, în evaluarea prognosticului, respectiv al stadiului tumorii, profunzimii invaziei în peretele gastric și prezența sau lipsa metastazelor limfatice.(39)

În studiul nostru, rezultatele analizei multivariate au arătat, că tipul histologic (bine sau slab diferențiat) a fost una din factorii de prognostic independenți al cancerului gastric. În literatură și în studiul nostru, supraviețuirea la 5 ani, a fost mai mare la pacienții cu cancer gastric bine diferențiat, față de cei cu cancer gastric slab diferențiat. Această diferență a fost evidentă dacă se compară diametrul tumorii ( $\geq 10$ cm) sau stadiul Dukes B.(41% față de 28%).

Prognosticul în cancerele gastrice slab diferențiate este nefavorabil, chiar și după gastrectomie radicală cu intenție curativă și limfadenectomie D<sub>2</sub>. (13) În tumorile Dukes C<sub>a</sub> (tumora nu invadează seroasa, însă prezintă N+), procentul de supraviețuire a fost mai redus în tumorile bine diferențiate (28%) față de tumorile slab diferențiate (29%).

Mariguchi (40) a găsit că adenocarcinoamele gastrice de tip intestinal sau bine diferențiate s-au asociat cu prognostic mai slab decât cancerele difuze sau nediferențiate, atunci când invazia a fost limitată la mucoasă sau submucoasă. Așa se poate explica prezența metastazelor hemotrope din cancerele bine diferențiate către ficat și gradul penetrației tumorale paraetale.(5,40) Conform acestor observații, tumorile gastrice bine diferențiate au fost cu evoluție mai puțin favorabilă, decât cele slab diferențiate, atunci când invazia seroasei a lipsit, dar metastazele în nodulii limfatici au fost prezente (N+). Profunzimea invaziei parietale (5) și prezența N+, au fost cei mai importanți factori de prognostic, observații corelate puternic cu datele din literatură.(22)

### CONCLUZII

Tipul histologic este important pentru evaluarea progresiunii neoplasmului, precum și pentru prognosticul pacienților cu cancer gastric. În terapia cancerului gastric este important să se evalueze tipul histopatologic (gradul de diferențiere), împreună cu profunzimea infiltrației peretelui gastric și cu starea nodulilor limfatici (N+, N-).

Diagnosticul de carcinom difuz este un rezultat de încredere al evaluării histopatologice din piesa de biopsie, pe când diagnosticul de tip intestinal trebuie evaluat critic, în special atunci, când numai un număr mic de biopsii pot fi examinate sau să se rebiopsieze în vederea acurateții diagnosticului preoperatorii, privind clasificarea Laurén, deoarece diagnosticul histopatologic preoperator poate influența tipul rezecției gastrice (subtotală sau totală).

### REFERINTE

1. Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg.* 1997;84:1651-1664.
2. Böttcher K, Becker K, Busch R, Roder JD, Siewert JR. Prognosefaktoren beim Magencarcinoma. *Chirurg.* 2002;63:656-661.
3. Hermanek P, Henson D, Hutter R, et al. Prognostic factors in cancer. Ed. Berlin, Springer; 1995. p. 290.
4. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer.* 1997;39:2475-2485.
5. Adachi Y, Mori M, et al. Poorly differentiated medullary carcinoma of the stomach. *Cancer.* 1994;70:1462-1466.
6. Adachi Y, Mori M, Kido A, et al. A clinicopathologic study of mucinous gastric carcinoma. *Cancer.* 1992;69:866-871.
7. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut.* 1992;33(5):606-612.
8. Bianchi S, Cipriani F, et al. Reproducibility of histologic classification of gastric cancer. *Br J Cancer.* 1991 May;63(5):765-768.
9. Dixon MF, Martin IG, Sue-Ling HM, Wyatt JJ, Quirke P, Johnston D. Goseki grading in gastric cancer: *Histopathology.* 1994;25(4):309-316.
10. Lauren 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.* 1965;64:31.
11. Hamilton SR, Aaltonen LA, (editors) WHO. Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of digestive system. Lyon, France, JARC Press; 2000.
12. Hermanek P. Clinical Significance of Histologic Classification in Accordance with Laurén as an Addition to pTNM, *Scand. J Gastroenterol. (suppl.133)* 1987;22:31.
13. Siewert JR, Stein HJ, Böttcher K, Lymphadenectomy in tumors of the upper gastrointestinal tract, *Chirurg.* 1996;87:877-888.
14. Hermanek P. Differentiertes chirurgicales vorgehen bei der kurativen therapie das magenkarzinomas. *Leter Vogen Darm.* 1996;26:64.
15. Hölscher AH, Bollschweiler E, Beckurts KT, Schneider PM. Surgical guidelines for Barret's carcinoma and gastric carcinoma. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1998;115:304.
16. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. The number of metastatic lymph nodes: a promising prognostic determinant for gastric carcinoma in the latest edition of the TNM classification. *Journal of the American College of Surgeons.* 1998;187(6):597-603.
17. Ichikura T, Kissura HX, Ichida T, et. al. Evolution of the view AJCC/JUAC classification of lymph node metastasis frog gastric cancer in comparison with the Japanese classification. *Cancer.* 1999;86:553-558.
18. Deans GT, Parks TG, Rowlands BJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Br J Surg.* 1992;79:608-613.
19. Adachi Y, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Dukes's classification: a valid prognostic indicator for gastric cancer. *Gut.* 1994;35(10):1368-1371.
20. Adachi Y, Suematsu T, Yasuda K, Shiromizu A, Shiraishi N, Kitano S. Clinicopathologic study of gastric cancer based on Dukes' classification. *World J Surg.* 1999;23(5):499-502.
21. Cimerman M, Repse S, Jelenc F, et al. Comparison of Lauren's, Ming's and WHO histological classifications of gastric cancer as a prognostic factor for operated patients. *Int Surg.* 1994;79:27.
22. Sasako M, Sano T, Katai H, Maruyama K. Radical surgery. In: Sugimura T, Sasako M (eds) *Gastric cancer.* Oxford University Press. Oxford; 1997. p. 223-248.
23. Borchard F. Classification of gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 1990;37:223.
24. Baldus SE, Zirbes TK, Engel S, Hanisch FG, Monig SP, Lorenzen J, Glossmann J, Fromm S, Thiele J, Pichlmaier H, Dienes HP. Correlation of the immunohistochemical reactivity of mucin peptide cores MUC1 and MUC2 with the histopathological subtype and prognosis of gastric carcinomas. *Int J Cancer.* 1998;79(2):133.
25. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol.* 2005;23(20):4490-4498.

26. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet. Oncol.* 2006;7:307-315.
27. Ming SC. Gastric carcinoma: A pathological classification. *Cancer.* 1977;39:2475-2485.
28. Sugano H, Nakamura K, Kato Y. Pathological studies of human gastric cancer. *Acta Pathol Jpn.* 1982;(Suppl)32:329-347.
29. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(7):765-770.
30. Vagenas K, Gavala V. TSFβ1 and TSFβ3 protein expression in gastric carcinomas. *J Surg Res.* 2007;139(2):182-188.
31. Macdonald JS, Smalley SR, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345:725-730.
32. Kodera IY, Sasako M, Yamamoto ST, Sano A, Nashimoto A. Identification of risk factors for the development of complication following extended and superextended lymphadenectomies for gastric cancer. *Br J Surg.* 2005;92:1103-1109.
33. Davessar K, Pezzullo JC, Kessimian N, Hale JH, Jauregui HO. Gastric adenocarcinoma: prognostic significance of several pathologic parameters and histologic classifications. *Hum Pathol.* 1991;21(3):325.
34. Amorosi A, Bianchi S, Buiatti E, Cipriani F, Palli D, Zampi G. Gastric cancer in a high-risk area in Italy. *Cancer.* 1988;62:2191.
35. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *Cancer World. Gastroenterology.* 2006;12(4):354-362.
36. Moustakas A, Heldin CH. Signalling networks guiding epithelial-mesenchymal transitions during embryogenesis and cancer progression. *Cancer Sci.* 2007;98(10):1512-1520.
37. Adachi Y, Mori M, Enjoji M, Sugimaki K. Microvascular architecture of early gastric carcinoma: microvascular-histopathologic correlates. *Cancer.* 1993;72:32-36.
38. Ribeiro MM, Sarmiento JA, Sobrinho Simoes MA, et al. Prognostic significance of Lauren and Ming classifications and other pathologic parameters in gastric carcinoma. *Cancer.* 1981;47:80-784.
39. Stemmermann GN, Brown C. A survival study of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Cancer.* 1974;33:1190-1195.
40. Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D, Kakeji Y, Sugimachi K, Nose Y. The relationship between prognostic significance of pathological type and the degree of gastric wall invasion in gastric cancer. *Cancer.* 1992;5:220-223.