

CARCINOMA GÁSTRICO: AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS CLASSIFICAÇÕES DE LAURÉN E CARNEIRO

GASTRIC CARCINOMA: COMPARATIVE EVALUATION OF LAURÉN AND CARNEIRO CLASSIFICATIONS

LAURA DE OLIVEIRA ANDRADE LEMES*, ANA MARGARIDA MIGUEL FERREIRA NOGUEIRA**, LETÍCIA CARVALHO NEUENSCHWANDER*, JOSÉ OSÓRIO FILHO*; MÔNICA MARIA DEMAS ÁLVARES CABRAL***; MARCO ANTÔNIO GONÇALVES RODRIGUES**

RESUMO

A classificação do carcinoma gástrico (CG) segundo Laurén não tem valor prognóstico. Recentemente, Carneiro propôs uma modificação da classificação de Laurén, que distingue o CG misto com pior prognóstico. Nosso objetivo foi avaliar comparativamente as classificações de Laurén e Carneiro. Cento e cinquenta CG foram revistos e analisados segundo as duas classificações, avaliando-se ainda estadiamento e lesões da mucosa gástrica. Cinquenta e três pacientes foram seguidos por período máximo de 103 meses. Observamos correspondência entre CG intestinal e glandular, CG difuso e de células isoladas, CG não-classificável e misto. O CG sólido não diferiu significativamente do intestinal. Quanto à sobrevida, não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes subtipos das duas classificações. Os dados não justificam a utilização da classificação de Carneiro, muito semelhante à de Laurén, embora deva ser realizada análise da sobrevida com maior amostra de pacientes.

Palavras-chave: Carcinoma gástrico; Classificação; Prognóstico

A classificação do carcinoma gástrico (CG) segundo Laurén^{1,2} não tem valor prognóstico, utilizando-se para este fim o sistema TNM.³ Recentemente, Carneiro propôs nova classificação histológica, em parte baseada nos critérios de Laurén, que permitiria avaliar prognóstico.^{4,5} Segundo Carneiro, os CG seriam divididos em glandular, células isoladas, sólido e misto.^{4,5} Essa nova abordagem leva em consideração que grande parte dos tumores apresenta padrão histológico heterogêneo, com áreas formadas por glândulas equivalentes ao tipo intestinal de Laurén (CGI) e outras constituídas por células predominantemente mucosecretoras que não formam glândulas, equivalente ao tipo difuso de Laurén (CGD).^{1,2} Esses tumores deveriam ser classificados como mistos em vez de diagnosticados segundo o padrão predominante. A autora destaca ainda o tipo sólido, constituído por células em arranjos coesos, mas sem formar glândulas, e que é, geralmente, classificado como CGI. Na nova classificação, os CGI e CGD passariam a ser denominados, respectivamente, glandular e de células isoladas, nomes que, segundo a autora, seriam mais apropriados.

A análise da sobrevida na casuística de Carneiro revelou que o CG misto teria pior prognóstico, sendo a classificação histológica o segundo fator prognóstico mais

importante, precedido pelo sistema TNM e seguido pela invasão venosa.^{4,5}

O presente trabalho tem como objetivo avaliar comparativamente as classificações de Laurén e Carneiro quanto às diferentes características demográficas, morfológicas e patogenéticas e quanto à sobrevida dos pacientes.

MATERIAL E MÉTODO

Foram revistos 150 casos de CG diagnosticados em peças de gastrectomia no Setor Especial de Patologia Gástrica do Serviço de Patologia do HC-UFMG. O exame anatomopatológico inicial foi feito segundo protocolo padronizado no serviço, submetendo-se a exame histológico amostras significativas do tumor com a mucosa adjacente (de 4 a 6 fragmentos), das margens de ressecção cirúrgica proximais e distais, em correspondência com a pequena e com a grande curvaturas e da mucosa gástrica do antro, corpo e incisura angular. O material foi processado de forma rotineira, com inclusão em parafina e análise de cortes histológicos de 5µm, corados com hematoxilina-eosina (HE). Todos os dados relativos aos casos estavam informatizados e armazenados em bases de dados. Neste trabalho, foram selecionados casos consecutivos, cujas lâminas e bases de dados estavam disponíveis.

As neoplasias foram classificadas segundo Laurén¹ e Carneiro⁴ e avaliaram-se ainda a invasão tumoral, o acometimento linfonodal, a invasão vascular e a invasão nervosa. Na mucosa gástrica adjacente, analisou-se a coexistência de gastrite crônica atrófica (GCA), metaplasia intestinal (MI), displasia e hiperplasia foveolar (HF). Com relação às características dos pacientes, foram analisados o gênero e a idade. A sobrevida foi analisada em 53 pacientes operados pelo mesmo cirurgião no Instituto

* Graduando em Medicina

** Doutor, Professor Adjunto

*** Mestre, Professor Assistente

Laboratório de Patologia Gástrica, Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal e Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG)

Endereço para correspondência
Laura de Oliveira Andrade Lemes
Rua Bambuí, 752/102, Anchieta
Telefones: (31) 3225-4041
E-mail: laural@uai.com.br

Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG e acompanhados até o período máximo de 103 meses.

RESULTADOS

Utilizando a classificação de Laurén¹, 81 CG (54%) eram intestinais, 50 (33%) eram difusos e 19 (13%) eram não-classificáveis (Gráfico 1). De acordo com a classificação de Carneiro⁴, 66 (44%) eram glandulares, 50 (33%) eram de células isoladas, 25 (17%) eram mistos e 9 (6%) eram sólidos (Gráfico 2).

Gráfico 1 - Tipos de carcinoma gástrico em 150 casos classificados, segundo Laurén

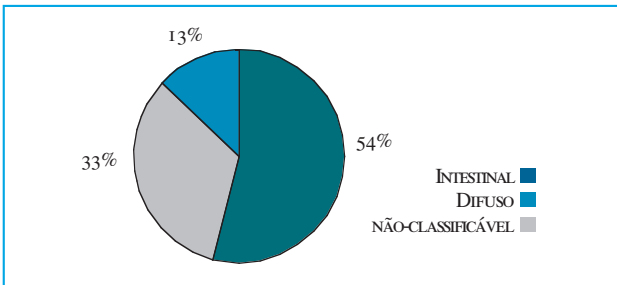
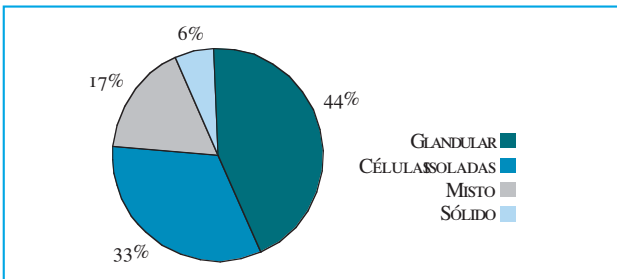
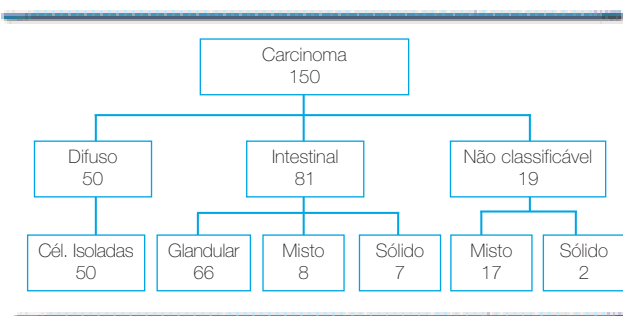


Gráfico 2 - Tipos de carcinoma gástrico em 150 casos classificados, segundo Carneiro



Fazendo a correlação entre as duas classificações, observamos que os 50 CGD eram exatamente os mesmos 50 CG de células isoladas; dos 81 CGI, 66 eram glandulares, 8 eram mistos e 7 eram sólidos; dos 19 não-classificáveis, 17 eram mistos e 2 eram sólidos (Figura 1).

Figura 1 - Correspondência entre as classificações de Laurén e Carneiro



A distribuição entre os sexos mostrou maior acometimento do sexo masculino em quase todos os subtipos,

exceto no CG não-classificável, em que houve ligeira predominância feminina. A predominância masculina foi mais importante nos tipos intestinal e glandular.

A idade média dos tipos intestinal e glandular foi em torno de 65 anos, e dos tipos difuso e de células isoladas foi em torno de 58 anos. O tipo misto teve idade média intermediária, em torno de 63 anos, e o tipo sólido, idade média mais alta, em torno de 67 anos (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas de 150 pacientes com carcinoma gástrico

Classificação	Homens N (%)	Mulheres N (%)	Idade média = desvio padrão
Laurén Intestinal	58 (72)	23 (28)	64,7+11,7
Difuso	30 (60)	20 (40)	58,3+14,3
Não-classificável	09 (47)	10 (53)	67,1+11,5
Carneiro Glandular	46 (70)	20 (30)	65,4+10,4
Células isoladas	30 (60)	20 (40)	58,3+14,3
Sólido	05 (56)	04 (44)	67,9+15,6
Misto	16 (64)	09 (36)	63,6+13,6

Observou-se que, quando uma característica da neoplasia ou uma lesão da mucosa diferia significativamente entre dois subtipos da classificação de Laurén, o mesmo ocorria na classificação de Carneiro com os subtipos correspondentes, sendo os valores de p bastante próximos. A GCA mostrou-se mais relacionada à CGI/glandular do que à CGD/células isoladas. A MI e a displasia relacionaram-se mais à CGI/glandular e à não-classificável/misto do que à CGD/células isoladas. A HF relacionou-se mais à CGD/células isoladas do que à CGI/glandular e à não-classificável/misto. A invasão vascular mostrou-se bastante freqüente, não havendo diferenças significativas entre os subtipos. A invasão nervosa foi mais freqüente em CGD/células isoladas do que em CGI/glandular (Tabelas 2 e 3) e mais freqüente no CG misto do que no CG células isoladas (p=0,026). Além disso, a invasão nervosa era mais freqüente no CG não-classificável em relação ao CGI (p=0,0003) e no CG misto em relação ao CG glandular (p=0,001).

Tabela 2 - Comparação da freqüência de lesões da mucosa e características da neoplasia entre carcinoma gástrico tipo intestinal (CGI)/ carcinoma glandular e carcinoma gástrico tipo difuso (CGD)/ carcinoma de células isoladas (Cél. Isol.)

Lesões	LAURÉN			CARNEIRO		
	CGI	CGD	p	Glandular	Cél. Isol.	p
GCA	73/80	36/46	0,040	59/65	36/46	0,06
MI	78/81	27/46	0,002	55/66	27/46	0,004
Displasia	35/81	09/49	0,003	31/66	09/49	0,002
HF	32/77	42/49	< 10 ⁻⁵	26/63	42/49	< 10 ⁻⁵
Invasão nervosa	10/79	30/43	< 10 ⁻⁷	7/57	30/43	< 10 ⁻⁷

GCA = gastrite crônica atrófica; MI = metaplasia intestinal; HF = hiperplasia foveolar

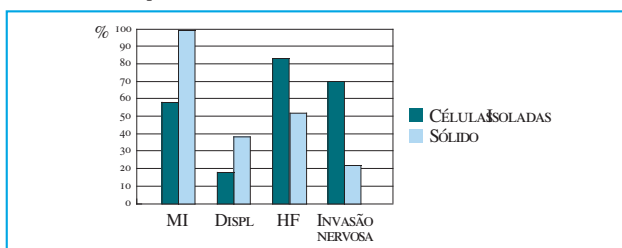
O CG sólido diferiu significativamente do CG células isoladas, sendo mais relacionado a MI e displasia, menos relacionado a HF e apresentando menor índice de invasão nervosa (Gráfico 3).

Tabela 3 - Comparação da frequência de lesões da mucosa e características da neoplasia entre carcinoma gástrico tipo difuso (CGD)/carcinoma de células isoladas (Cél. Isol.) e carcinoma não-classificável (NC) / carcinoma misto

Lesões	LAURÉN			CARNEIRO		
	CGD	NC	p	Cél. Isol.	Misto	p
MI	27/46	16/19	0,049	27/46	20/25	0,070
Displasia	09/49	9/19	0,02	09/49	9/25	0,096
HF	42/49	5/18	< 10 ⁻⁵	42/49	7/24	<10 ⁻⁵

MI =metaplasia intestinal; HF hiperplasia foveolar;

Gráfico 3 - Comparação da frequência de lesões da mucosa e características da neoplasia entre Células Isoladas e Carcinoma Sólido



No que diz respeito ao estadiamento TNM, o pT e o pN foram mais avançados em CGD/células isoladas que em CGI/glandular (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 - Estadiamento TNM: comparação de pT entre os subtipos de carcinoma gástrico, classificados segundo Laurén e Carneiro

Classificação	pT1	pT2	pT3	pT4
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Laurén Intestinal	9 (11)	16 (20)	52 (64)	4 (05)
Difuso	4 (09)	6 (13)	35 (76)	1 (02)
Não-classificável	2 (10)	2 (10)	14 (74)	1 (05)
Carneiro Glandular	8 (12)	14 (21)	42 (64)	2 (03)
Cél. Isoladas	4 (09)	6 (13)	35 (76)	1 (02)
Misto	2 (08)	4 (16)	16 (64)	3 (12)
Sólido	1 (11)	0 (00)	8 (89)	0 (00)

Tabela 5 - Estadiamento TNM: comparação de pN entre os subtipos de carcinoma gástrico, classificados segundo Laurén e Carneiro

Classificação	pN0	pN1	pN2	pN3
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Laurén Intestinal	21 (37)	21 (37)	10 (17)	5 (09)
Difuso	6 (18)	11 (33)	9 (27)	7 (21)
Não-classificável	2 (11)	1 (05)	1 (05)	14 (78)
Carneiro Glandular	18 (39)	15 (33)	9 (19)	4 (09)
Cél. Isoladas	6 (18)	11 (33)	9 (27)	7 (21)
Misto	6 (31)	7 (37)	3 (16)	3 (16)
Sólido	4 (44)	2 (22)	1 (11)	2 (22)

Quanto à sobrevida, dividimos as taxas em sobrevida curta (menor que 3 anos) e sobrevida longa (maior que 3 anos). Estamos tentando reunir número maior de pacientes acompanhados para então fazer as curvas de sobrevida. Por enquanto, pode-se dizer que, em geral, a sobrevida no CG é predominantemente curta, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os diferentes subtipos de Laurén e Carneiro (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparação do tempo de sobrevida entre os subtipos de carcinoma gástrico, classificados segundo Laurén e Carneiro

Classificação	Sobrevida curta	Sobrevida longa
	N (%)	N (%)
Laurén Intestinal	24 (73)	9 (27)
Difuso	7 (78)	2 (22)
Não-classificável	6 (60)	4 (40)
Carneiro Glandular	8 (73)	3 (27)
Cél. Isoladas	22 (76)	7 (24)
Misto	6 (55)	5 (45)
Sólido	2 (100)	0 (00)

DISCUSSÃO

O CG é uma neoplasia muito heterogênea, o que tem motivado diversas tentativas de classificação baseadas não só em aspectos morfológicos, mas também tentando correlacionar essas características com a etiopatogênese e o prognóstico da neoplasia.^{1,6,7} Todavia, se o primeiro objetivo foi em parte alcançado com a classificação de Laurén, que divide os tumores em intestinais e difusos,^{1,2} o primeiro tipo comumente observado nas populações de alto risco e fortemente relacionado com tipo de dieta e infecção por *Helicobacter pylori*, o mesmo não se pode dizer dos aspectos relativos ao prognóstico.

Exceto o estadiamento TNM³ e a classificação de Ming⁷, até pouco tempo atrás não se reconhecia qualquer outro aspecto morfológico ou molecular que se correlacionasse melhor com a sobrevida dos pacientes. A classificação proposta recentemente por Carneiro^{4,5} é uma modificação da classificação de Laurén, em que CG com padrão misto apresentando características dos dois tipos originais de Laurén, intestinal e difuso, são reconhecidos como categoria à parte, que apresenta pior prognóstico.⁴ Posteriormente, trabalhos do mesmo grupo mostraram que os CG de tipo misto têm características etiopatogênicas próprias.^{6,8} Deve ser enfatizado que esse padrão de CG com características mistas foi reconhecido por Laurén, que denominou esses tumores como “não-classificáveis”, subgrupo que incluía ainda CG cujas características não se enquadram nas especificações de intestinal ou difuso.¹ No trabalho original de Laurén, 14% dos CG eram “não-

classificáveis” e deveriam apresentar áreas consideráveis com os vários padrões morfológicos.

Do ponto de vista prático, boa parte dos patologistas tem utilizado preferencialmente a classificação da OMS⁹ ou denomina o CG segundo aspectos gerais da patologia e de forma semelhante a outros tumores. Além disso, os autores japoneses utilizam classificação própria, em carcinomas bem e pouco diferenciados.¹⁰ Pesquisas na área, nos últimos anos, em parte relacionadas com o papel de *H. pylori* na carcinogênese gástrica, levaram à utilização cada vez mais freqüente da classificação de Laurén. Todavia, os patologistas sempre tenderam a classificar o CG pelo padrão predominante e, dessa forma, o CG de tipo misto ou “não-classificável” não era reconhecido. Além disso, deve ser considerado que a análise de diversas áreas representativas da neoplasia é fundamental para que o diagnóstico de CG seja feito adequadamente, à semelhança do que ocorre sempre que se analisam neoplasias heterogêneas. Entretanto, isso nem sempre se verifica nos laboratórios de rotina.

As características híbridas e heterogêneas de CG foram reconhecidas anteriormente, tanto por Laurén^{1,2} como por outros^{4,11,12,13}, mas o mérito da classificação de Carneiro foi o de estabelecer que tumores mistos têm pior prognóstico.^{4,5,6} Para que uma classificação possa ser aceita, é necessário que seja testada em diversas casuísticas. O presente trabalho foi delineado com esse objetivo.

Na nossa análise, encontramos correspondência entre CGI e CG Glandular, CGD e CG Cel. Isoladas, NC e CG Misto, não só em relação à freqüência dos vários subtipos, como também em relação às características associadas ao tumor, isto é, TNM, invasão vascular e nervosa, GCA, MI e HF. O CG Sólido não diferia significativamente do CGI, exceto num pequeno número de casos em que o tumor tem padrão sólido, mas é formado por células indiferenciadas. Esses casos são classificados habitualmente por nós como NC. Recentemente, estudo fenotípico do CG sólido demonstrou que essas neoplasias são indiferenciadas, não apresentando características fenotípicas gástricas ou intestinais.¹³

A principal diferença entre as duas classificações, não evidenciada neste trabalho, diz respeito à freqüência do CG Misto na população brasileira em relação à portuguesa, na qual a classificação de Carneiro foi estabelecida. Segundo os dados de Carneiro, 38,5% dos CG são mistos. No presente trabalho, a freqüência desse tipo é de 17%, semelhante ao encontrado para NC e de acordo com os dados relatados por Laurén.^{1,2} Pode ser que as populações sejam diferentes ou que haja supervalorização dos dados originais de Carneiro. Além disso, Carneiro encontrou diferenças entre os dados que obteve segundo a classificação de Laurén e a que estava propondo⁴, o que

pode significar diferenças nos critérios de aplicação da classificação de Laurén pela autora em relação aos nossos. É importante considerar o número de amostras de tumor examinadas, que no nosso serviço é de 4-6 e que é semelhante ao realizado no serviço da autora (informações pessoais).

Em conclusão, os dados obtidos nos nossos pacientes não justificam a utilização da classificação de Carneiro, embora deva ser realizada análise da sobrevida com maior número de pacientes.

SUMMARY

Gastric carcinoma (GC) classification according to Laurén does not have prognostic significance. Recently, Carneiro proposed a modification of Laurén's classification, in which mixed tumors have worse prognosis. A comparative evaluation of both classifications. One hundred and fifty cases of GC are revised and analyzed according to both classifications is made, together with pTNM evaluation and gastric mucosal lesions. Fifty three patients were followed up for period from 3 to 103 months. A correspondence between intestinal and glandular types, diffuse and isolated cell types, and unclassified and mixed types was observed. Solid type was not significantly different from intestinal type. There was no difference in survival among the different groups on both classifications.

Keywords: Gastric Carcinoma; Classifications; Prognosis

AGRADECIMENTOS:

Laura de O. A. Lemes é bolsista do Programa de Aprimoramento Discente (PAD) da UFMG (Prograd). Ana Margarida M. F. Nogueira é bolsista CNPq.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Path Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
- 2- Laurén P. Histogenesis of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26(suppl 180): 160-4.
- 3- Sobin LH, Wittekind CH. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 5th ed. New York, Wiley-Liss Inc. 1997.
- 4- Carneiro F. New elements for an updated classification of the carcinomas of the stomach. *Path Res Pract* 1995; 191: 571-84.
- 5- Carneiro F. Classification of gastric carcinomas. *Curr Diagn Pathol* 1997; 4: 51-9.

CARCINOMA GÁSTRICO: AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS
CLASSIFICAÇÕES DE LAURÉN E CARNEIRO

- 6- Carneiro F et al. Current thoughts on the histopathogenesis of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 101-2.
- 7- Ming S-C. Gastric carcinoma: a pathobiological classification. *Cancer* 1977; 39:2475-85.
- 8- Machado JC, Soares P, Carneiro F et al. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab invest* 1999; 79: 459-65.
- 9- Watanabe H et al. Histological typing of esophageal and gastric tumours. 2nd ed. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin, Springer-Verlag, 1990.
- 10- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. 2nd english ed. *Gastric Cancer* 1998; 10-24.
- 11- Fiocca R, Villani L, Tenti P. Characterization of four main cell types in gastric cancer: foveolar, mucopeptic, intestinal columnar and goblet cells. A histopathologic, histochemical and ultrastructural study of “early” and “advanced” tumours. *Pathol Res Pract* 1987; 182: 308-25.
- 12- Luinetti O. Genetic pattern, histological structure, and cellular phenotype in early and advanced gastric cancers: evidence for structure-related genetic subsets and for loss of glandular structure during progression of some tumors. *Hum Pathol* 1998; 29: 702-9.
- 13- Nabais S, Carneiro F, Nogueira AMME, Machado JC, Seruca R, Sobrinho-Simões M. Cellular phenotypes of differentiated-type adenocarcinomas and pre-cancerous lesions of the stomach are dependent on the genetic pathways. *J Pathol* 2001; 195: 636-7.