

EUGENIO SANTORO - ALFREDO GAROFALO

Istituto Regina Elena - Roma
II Divisione di Chirurgia Oncologica

A.C.O.I.
Italian Stomach Cancer Group

IL CANCRO DELLO STOMACO NEGLI OSPEDALI ITALIANI

Volume Quinto

Aggiornamento bio-clinico
ed analisi casistica nazionale ed internazionale

NUOVA EDITRICE SCIENTIFICA ROMANA s.r.l.

COLLANA DI SCIENZE MEDICHE

Stampa: "Studio Tipografico SP" - 00167Roma - Via Clemente IX, 12 - Tel. 06/6146350

Finito di stampare nel mese di Maggio 1996.

INDICE

PARTE PRIMA

GENERALITÀ

CAPITOLO 1
EPIDEMIOLOGIA

CAPITOLO 2
ALIMENTAZIONE E CANCRO

CAPITOLO 3
STORIA NATURALE

CAPITOLO 4
PRECANCEROSI GASTRICHE

CAPITOLO 5
ANATOMIA PATOLOGICA

CAPITOLO 6
STADIAZIONE

PARTE SECONDA

BIOLOGIA

CAPITOLO 7
BIOLOGIA MOLECOLARE
ED ALTERAZIONI GENETICHE

CAPITOLO 8
PLOIDIA ED ALTRI MODERNI FATTORI PROGNOSTICI

CAPITOLO 9
I MARKERS TUMORALI

PARTE TERZA

TRATTAMENTO CHIRURGICO

CAPITOLO 10

LE RESEZIONI CURATIVE

CAPITOLO 11

LA LINFOADENECTOMIA

CAPITOLO 12

LE RESEZIONI MULTIVISCERALI

CAPITOLO 13

LA RISCOSTRUZIONE DOPO GASTRECTOMIA TOTALE

CAPITOLO 14

GLI INTERVENTI PALLIATIVI

CAPITOLO 15

LA CHIRURGIA LAPAROSCOPICA

PARTE QUARTA

RISULTATI

I GRANDI TRIALS E L'ESPERIENZA PERSONALE

CAPITOLO 16

I RISULTATI DELLA JAPANESE RESEARCH SOCIETY
FOR GASTRIC CANCER

CAPITOLO 17

L'ESPERIENZA DEL NATIONAL CANCER
CENTER DI TOKYO

CAPITOLO 18

IL TRIAL TEDESCO

CAPITOLO 19

IL TRIAL AMERICANO

CAPITOLO 20

I RISULTATI DELLA LINFOADENECTOMIA

CAPITOLO 21

LA RESEZIONE VISCERALE. IL TRIAL FRANCESE:
Gastrectomia totale versus subtotala

CAPITOLO 22

LA SURVEY NAZIONALE ACOI

CAPITOLO 23

I GRANDI TRIALS: DISCUSSIONE

CAPITOLO 24
L'ESPERIENZA PERSONALE

PARTE QUINTA

ARGOMENTI PARTICOLARI

CAPITOLO 25
EARLY GASTRIC CANCER

CAPITOLO 26
IL CANCRO DEL CARDIAS

CAPITOLO 27
IL CANCRO DEL MONCONE GASTRICO

CAPITOLO 28
LE RECIDIVE LOCOREGIONALI

CAPITOLO 29
IL LINFOMA GASTRICO PRIMITIVO

PARTE SESTA

TRATTAMENTI INTEGRATI

CAPITOLO 30
CHEMIOTERAPIA

CAPITOLO 31
LA RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT)

PRESENTAZIONE

Questo volume è il quinto dell'opera "Il cancro dello stomaco negli Ospedali Italiani" da noi curata ed elaborata a partire dal 1987 per conto dell'Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani.

Esso comprende un aggiornamento biologico e clinico sui temi di maggiore interesse per questa patologia ed una analisi delle maggiori casistiche mondiali per lo più raggruppate in trials nazionali. Tra questi figurano in sintesi anche i dati dei due studi multicentrici nazionali ACOI, quello retrospettivo 1961-1985 già pubblicato e quelli originali dello studio prospettico 1986-1990 al quale dovrà in futuro essere dedicata una più approfondita elaborazione.

Per la stesura del volume abbiamo fruito della collaborazione qualificata di esperti in altre specialità dell'Istituto Regina Elena, dei Colleghi della nostra Divisione e di giovani specializzandi ad essa afferenti per la loro formazione professionale.

Nel continuo arricchirsi e mutare delle conoscenze sulle neoplasie, di quelle dell'apparato digerente e dello stomaco in particolare, questo libro vuole essere un ulteriore momento di approfondimento ed un contributo al dibattito sulle questioni aperte ed in divenire.

Roma,

Maggio

GLI AUTORI
1996

RINGRAZIAMENTI

Gli AA. ringraziano vivamente i Colleghi dell'Istituto Regina Elena di Roma che hanno collaborato alla stesura del volume:

Nella Parte Prima

M. Crespi, V. Ramazzotti, M. Volpe per: *Epidemiologia*

M. Mottolese per: *Stadiazione*

Nella Parte Seconda

R. Santoro per: *Biologia Molecolare ed Alterazioni Genetiche*

M. Carlini, F. Carboni, R. Santoro per: *Ploidia ed Altri Moderni Fattori Prognostici*

F. Guadagni per: *I Markers Tumoriali*

Nella Parte Terza

M. Carlini, Em. Santoro per: *La Chirurgia Laparoscopica*

Nella Parte Quarta

G. Rinaldi, D. Giannarelli per: *La Survey Nazionale ACOI*

M. Carlini per: *L'Esperienza Personale*

Nella Parte Quinta

F. Carboni per: *Early Gastric Cancer - Il Cancro del Cardias - Il Cancro del Moncone Gastrico - Le Recidive Locoregionali - Il Linfoma Gastrico Primitivo*

Nella Parte Sesta

L. Di Lauro, M. Lopez per: *Chemioterapia*

M. Carlini, F. Carboni per: *La Radioterapia Intraoperatoria (IORT)*

Un sentito ringraziamento va anche ai colleghi delle 56 Divisioni Ospedaliere Italiane di Chirurgia aderenti all'Italian Stomach Cancer Group dell'ACOI che per tanti anni hanno fornito i dati relativi alla propria casistica nonché al Direttivo della Associazione che per questi dieci anni 1986-1996 ha assecondato e sostenuto il nostro studio e la nostra attività editoriale.

Si ringrazia inoltre la SELDAT di S. Sepolcro per la preziosa assistenza tecnica nell'elaborazione dai dati dello Studio Nazionale Prospettico dell'ACOI.

PARTE PRIMA

GENERALITÀ

CAPITOLO 1

EPIDEMIOLOGIA

L'epidemiologia del cancro gastrico costituisce sicuramente uno dei capitoli più interessanti dell'epidemiologia oncologica. A dispetto infatti di una decrescente valenza in termini numerici della neoplasia in oggetto, sempre più vitale appare il campo di studio sui fattori etiologici e di rischio e sulle eventuali implicazioni in prevenzione.

EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA

Con una frequenza stimata di circa 670.000 nuovi casi annui nel mondo, il cancro dello stomaco negli anni 80 era ancora al primo posto fra le neoplasie maligne, come risultante del contributo di incidenza dei paesi ad alto livello socio-economico e di quelli in via di sviluppo (1).

Tuttavia l'aspetto ormai più caratterizzante il cancro dello stomaco nell'ambito dell'epidemiologia oncologica descrittiva è rappresentato da un netto trend in diminuzione dei tassi di incidenza (Fig. 1) (2).

L'entità del fenomeno è più rilevante nelle condizioni di rischio relativamente più basso: quindi nelle femmine piuttosto che nei maschi e nei paesi a bassa frequenza (1).

Nell'ambito di questo trend in diminuzione è stata rilevata, da diversi Registri Tumori, una variazione nella distribuzione topografica della neoplasia, con aumento relativo della localizzazione prossimale, sottocardiale, del tumore identificata dal codice 151.0 della ICD-9, (Fig. 2) (3,4).

In Norvegia e Giappone la riduzione dell'incidenza del tumore è riconducibile prevalentemente alla diminuzione del tipo "intestinale", mentre relativamente costante nel tempo risulta la frequenza del tipo "diffuso" (5,6).

I tassi di incidenza più elevati sono a tutt'oggi riscontrabili in Giappone ed in altre aree dell'est asiatico, quali la Corea e la Cina in alcune sue regioni. Ad alto rischio sono inoltre alcuni paesi dell'America Latina, quali Cile e Costa Rica (1).

Per quanto riguarda l'Europa, i tassi di mortalità ed incidenza più elevati si registrano in Ungheria, Finlandia, Austria ed Islanda (7).

L'Italia, nel complesso, si situa tra i paesi con livelli di mortalità ed incidenza intermedi, ma presenta al suo interno la coesistenza di zone caratterizzate da tassi notevolmente disomogenei.

Relativamente alla mortalità, i tassi standardizzati più elevati si riscontrano in Lombardia, Friuli, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria e Marche con valori superiori a 20/100.000 nel sesso maschile e a 10/100.000 in quello femminile; tassi intermedi, rispettivamente di 15 e 8/100.000 nel sesso maschile e femminile, sono registrati in Piemonte, Trentino, Veneto Liguria, Lazio e Basilicata; tassi ancora più bassi sono stati rilevati nelle rimanenti regioni meridionali (8). È interessante notare come tra le aree con i più alti tassi di mortalità per cancro gastrico, addirittura superiori a quelli riscontrati in Giappone, si collochi la piccola repubblica di San Marino, situata

peraltro tra zone del territorio italiano ad alto rischio (9). Anche in Italia, come in altri paesi, la mortalità presenta un forte gradiente rurale-urbano, con tassi più elevati nelle popolazioni residenti in aree rurali (8).

Per quanto riguarda l'incidenza, nei maschi i tassi standardizzati più alti sono quelli dei Registri Tumori di Firenze (58,7/100.000), Parma (57,2/100.000) e Forlì-Ravenna (53/100.000); i più bassi quelli dei Registri di Latina (25,8/100.000) e Ragusa (24,1/100.000); nelle femmine, il dato oscilla fra il 40,3 del Registro di Romagna ed il 15,5 di Latina. L'analisi dei dati forniti dai Registri Tumori consente di individuare due aree ad alto rischio, la prima rappresentata dalle provincie di Firenze, Forlì e Ravenna, la seconda dalla provincia di Parma con estensione, alla luce dei dati di mortalità, fino alla provincia di Varese (8).

Il rapporto maschi/femmine nel cancro gastrico presenta un valore medio compreso tra 1.5 e 2, peraltro molto variabile in funzione dell'età: infatti è intorno all'unità nei soggetti di età inferiore ai 35 anni, sale a 2 nella fascia di età 55-59 anni e diminuisce a 1.3-1.5 nelle età più avanzate (10,11,12).

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA

Le caratteristiche istologiche ed epidemiologiche del cancro gastrico suggeriscono che i meccanismi eziopatogenetici ed i fattori di rischio della neoplasia possano essere eterogenei.

Come già detto, esistono due principali tipi istologici di carcinoma dello stomaco identificati fin dal 1951 da Lauren: il tipo intestinale ed il tipo diffuso (7).

Per il tipo intestinale è stato possibile individuare un precursore della neoplasia, rappresentato dalla metaplasia intestinale e formulare un modello eziopatogenetico, il modello di Correa (13). Secondo tale teoria la sequenza evolutiva verso il cancro gastrico prevede come prima tappa l'insorgenza di una gastrite cronica superficiale, seguita poi dall'insorgenza di atrofia ghiandolare e quindi dalla comparsa di metaplasia intestinale di tipo I, II e III (14). Dalla metaplasia intestinale di tipo III si passerebbe, infine, alla displasia e quindi allo sviluppo del cancro. Molteplici fattori ambientali possono intervenire nell'attivazione di questa sequenza o nella induzione della transizione da uno stadio all'altro del processo patogenetico (13).

Nell'ambito della "pathway" appena descritta assume particolare rilevanza lo sviluppo della gastrite atrofica, che comporta la riduzione o la perdita della normale acidità dell'ambiente gastrico facilitando la colonizzazione batterica dello stomaco e la riduzione dei nitrati apportati dalla dieta in nitriti. Questi ultimi possono a loro volta nitrosare substrati proteici presenti nell'ambiente gastrico generando nitroso composti dotati di attività mutagena. Il periodo di latenza che intercorrerebbe tra l'esposizione a presunti fattori cancerogeni e l'insorgenza, attraverso le tappe lesionali intermedie, del cancro è di 15-20 anni.

I fattori di rischio per il cancro gastrico possono essere distinti in: genetici, ambientali-comportamentali, infettivi.

1. Fattori genetici

Anche se sicuramente documentata da differenti studi, la "familiarità" per cancro gastrico non rappresenta una prova incontrovertibile del ruolo esercitato dall'assetto genetico individuale nella patogenesi del tumore dello stomaco: infatti la coesistenza di più casi di cancro gastrico nella stessa famiglia può essere attribuita, oltre che ad una predisposizione geneticamente determinata, anche alla condivisione di comuni costumi o abitudini, per es. dietetiche, e quindi all'esposizione ai medesimi fattori di rischio ambientali.

Una prova indiretta di questa ipotesi è rappresentata dai risultati degli studi epidemiologici effettuati su popolazioni migranti da aree ad alta verso aree a bassa incidenza: tali studi hanno evidenziato una diminuzione dell'incidenza del tumore nelle generazioni nate nei paesi di immigrazione rispetto a quella riscontrata nei soggetti nati nei paesi di origine (15,16).

2. Fattori ambientali e comportamentali.

Dieta

Si ritiene che i fattori dietetici rivestano un ruolo cruciale nella eziopatogenesi di questa neoplasia (17). L'ipotesi più accreditata è quella che vede nella "nitrosazione endogena" a livello gastrico la tappa fondamentale nel processo di cancerogenesi teorizzato dal già descritto modello di Correa. La formazione di N-nitrosocomposti, già noti cancerogeni in ambito sperimentale, verrebbe indotta dall'assunzione di alimenti conservati con aggiunta di nitriti. In tali cibi peraltro possono trovarsi nitrosocomposti preformati in conseguenza di un prolungato intervallo di tempo tra la produzione ed il consumo (18-20).

Oltre ai nitrosocomposti, altri due fattori che possono intervenire nel processo di cancerogenesi a livello gastrico sono rappresentati dagli idrocarburi policiclici aromatici contenuti in cibi affumicati e dal sale, usato come conservante o come condimento e capace di favorire la reazione di nitrosazione all'interno del cibo stesso durante la conservazione (21,22). Diversi studi caso-controllo hanno evidenziato una significativa associazione positiva tra contenuto riferito di sale nella dieta e rischio di cancro gastrico, con valori di odds ratio (OR) compresi tra 1.4 e 6.2 (17,23).

Gli alimenti per i quali è stata documentata, previa correzione per potenziali variabili di confondimento, una associazione positiva statisticamente significativa con il cancro dello stomaco, sono soprattutto le carni conservate e/o affumicate ed il pesce salato, con OR compresi tra 1.4 e 2.6 (17). Nelle diete a rischio per tumori dello stomaco compare anche il consumo elevato di granaglie associato al basso consumo di verdura, frutta e prodotti latticaseari (21).

Alcuni cibi possono esercitare un effetto protettivo nei confronti dell'insorgenza del cancro gastrico: recenti studi caso-controllo hanno evidenziato che i soggetti collocati in corrispondenza dei quantili più elevati per il consumo di frutta e vegetali presentano un rischio di tumore dello stomaco ridotto del 30-50% rispetto a quelli collocati ai quantili più bassi (OR compresi tra 0.3 e 0.8) (17). Tale effetto potrebbe essere correlato alla presenza in tali alimenti di acido ascorbico e di Betacarotene, dotati di proprietà antiossidanti e quindi, come tali, capaci di inibire la formazione endogena di N-nitroso composti e di contrastare l'azione genotossica esplicita dai radicali liberi. In particolare, uno studio italiano ha evidenziato che l'effetto protettivo è associato al consumo di vegetali crudi, ma non di vegetali cotti, suggerendo che responsabile dell'effetto dovrebbe essere un fattore termolabile, come l'acido ascorbico (23).

Differenti studi caso-controllo, basati sulla determinazione di indici di consumo di acido ascorbico e di Beta-carotene, hanno mostrato una riduzione del rischio di neoplasia associato ai più elevati livelli di assunzione di tali vitamine. L'effetto protettivo è stato documentato anche in alcuni studi prospettici basati sulla determinazione delle concentrazioni sierologiche di acido ascorbico e Beta-carotene (17,24).

La riduzione dell'incidenza del cancro dello stomaco, rilevata in molti paesi, può essere attribuita, almeno parzialmente, al diminuito consumo di cibi conservati con sale, alla maggiore disponibilità di frutta e vegetali ed alla diffusione dei sistemi domestici di conservazione a freddo, che hanno abbattuto il rischio di contaminazione microbiologica degli alimenti e, quindi, il rischio di formazione di nitrosocomposti associato a tale contaminazione (17).

Fumo

Sebbene studi epidemiologici retrospettivi e prospettici inducano ad annoverare il cancro dello stomaco tra i tumori associati alla esposizione a fumo di tabacco, il rischio non è superiore a 2 anche tra i fumatori forti e continuativi (17).

Condizioni socioeconomiche e professionali

L'analisi della correlazione tra incidenza di tumore dello stomaco e condizioni socio-economiche ha mostrato in quasi tutti i paesi che le classi sociali a più basso reddito presentano un rischio di cancro doppio rispetto a quello delle classi più abbienti. Tale dato è da imputarsi al tipo di alimentazione ed ai fattori ambientali che caratterizzano le differenti classi sociali.

Non sono state individuate vere occupazioni a rischio, sebbene una maggiore frequenza del tumore sia stata riscontrata in agricoltori, pescatori e minatori (25).

Fattori geologici e composizione dell'acqua potabile

Studi di correlazione tra struttura geologica del suolo e distribuzione del cancro gastrico hanno evidenziato che la residenza in alcune aree è associata ad un maggior rischio di tumore: è il caso delle terre ad alto contenuto di torba e di materiale organico dell'Inghilterra e dei terreni ricchi di torba ed argilla dell'Olanda. Comune ad alcune aree ad alta frequenza è l'origine vulcanica del suolo come per Giappone, Cile, Costa Rica e Islanda (25).

Alcuni studi hanno inoltre documentato una associazione positiva tra rischio di cancro gastrico e consumo di acqua con alte concentrazioni di nitriti e di piombo (26,27).

Fattori fisici

Le radiazioni ionizzanti rappresentano un fattore di rischio accertato per cancro gastrico.

Gli studi epidemiologici sui sopravvissuti alle esplosioni atomiche di Hiroshima e Nagasaki hanno documentato un eccesso di mortalità per cancro gastrico (28). Un aumento della mortalità per cancro gastrico rispetto all'atteso è stato evidenziato anche in soggetti trattati con raggi X per spondiloartrosi (25).

3. Agenti infettivi

La teoria sul ruolo svolto dagli agenti biologici nel processo della cancerogenesi umana ha subito alterne fortune. Nella tabella 1 è riportato il quadro globale degli agenti per i quali a tutt'oggi sono state suggerite evidenze di rilievo.

Tra questi l'*Helicobacter pylori* (Hp), praticamente inesplorato fino al 1983, è recentemente tra i fattori più studiati e maggiormente dibattuti.

È stata accertata l'associazione tra infezione da Hp e sviluppo di una gastrite antrale attiva. Questa a sua volta, anche con l'intervento di altri fattori, quali quelli dietetici già citati, può progredire verso una atrofia cronica della mucosa gastrica, anello fondamentale del processo carcinogenetico nel modello proposto da Correa. Nel lungo periodo, la mucosa gastrica va incontro ad un processo di metaplasia intestinale, condizione questa di per sé sfavorevole alla colonizzazione da Hp, ma capace di provocare alcalinizzazione del pH gastrico e induzione della nitrosazione endogena.

Tabella 1 - Agenti infettivi implicati in cancerogenesi.

-
- VIRUS
 - Virus dell'epatite B: epatocarcinoma
 - Virus dell'Herpes Simplex tipo 2: cancro della cervice
 - Virus del papilloma: cancro della cervice
 - Virus Epstein-Barr: linfoma di Burkitt, cancro del naso-faringe
 - Virus T-linfotropico tipo 1: leucemia-linfoma a cellule T
 - Virus T-linfotropico tipo 2: leucemia a cellule capellute
 - Virus dell'immunodeficienza acquisita: sarcoma di Kaposi, linfoma non-Hodgkin
 - PARASSITI
 - Schistosoma: cancro della vescica
 - Clonorchis sinensis: colangiocarcinoma
 - Opistorchis viverrini: colangiocarcinoma
 - BATTERI
 - Helicobacter pylori: cancro dello stomaco

A favore dell'ipotesi che assegna un ruolo significativo all'Hp nell'eziologia della neoplasia depongono i risultati di studi di correlazione tra tassi di prevalenza di sieropositività e tassi di mortalità per cancro gastrico, con tassi di infezione di oltre il 50% dei soggetti anziani in aree ad alto rischio (Fig. 3) (29).

Di contro, anche in aree a bassa incidenza di cancro gastrico, l'infezione da Hp è presente in percentuali elevate, variabili dal 38% al 61.2%, della popolazione, con tassi di sieropositività elevatissimi, superiori all'80%, in soggetti giovani (30-37). La stessa incongruenza si verifica in numerosi paesi in via di sviluppo con bassa incidenza di cancro gastrico, dove la percentuale dei portatori di infezione da Hp raggiunge e supera il 90% e dove solo una piccola percentuale (23%) di tumori osservati sono a carico dello stomaco (38,39).

In Costa Rica, inoltre, paese ad alta frequenza di cancro gastrico, non sono state osservate differenze significative nei tassi di infezione da Hp in sottogruppi di popolazione a differente prevalenza di una importante lesione precancerosa quale la displasia della mucosa gastrica (40).

Passando a considerare ricerche di più spiccato carattere analitico, si può osservare che studi di tipo caso-controllo hanno evidenziato OR varianti tra 0.9 e 2.7 in aree a bassa incidenza, e tra 0.6 e 13.3 in aree ad alta incidenza, documentando in maniera non univoca un aumento di rischio conseguente all'infezione da Hp (Tab. 2 e 3) (41-53).

Tabella 2 - Studi caso-controllo in paesi ad alta frequenza di cancro gastrico.

<i>Studio [Bibl.]</i>	<i>Casi</i>		<i>Controlli</i>		<i>OR (IC 95%)</i>
	<i>N.</i>	<i>Hp+</i>	<i>N.</i>	<i>Hp+</i>	
Giappone (Igarashi 1992)[45]	67	73.0%	111	61.3%	1.6 (0.8-3.1)
Italia (Miglio 1992)[46]	64	53.0%	64	54.0%	1.0 (0.5-1.9)
Portogallo (Estevens 1993)[47]	80	70.0%	80	81.0%	0.6 (0.3-1.1)
Taiwan (Lin 1993)[48]	148	62.2%	276	72.8%	0.6 (0.4-0.9)
Venezuela (Munoz 1994)[49]	102	65.7%	92	70.6%	0.8 (0.4-1.5)
Corea (Kang 1993)[50]	28	89.0%	30	67.0%	4.2 (1.0-17.2)
Giappone (Blaser 1994)[51]	29	83.0%	58	67.0%	2.1 (0.7-6.4)
Giappone (Asaka 1994)[52]	213	88.3%	213	74.6%	2.6 (1.5-4.3)
Giappone (Kikuchi 1995)[53]	105	89%	101	39%	13.3 (5.3-35.6)
					F=32.8, M=6.8

Hp+ = Soggetti con infezione da *H.pylori*

Tabella 3 - Studi caso-controllo in paesi ad alta frequenza di cancro gastrico.

<i>Studio [Bibl.]</i>	<i>Casi</i>		<i>Controlli</i>		<i>OR (IC 95%)</i>
	<i>N.</i>	<i>Hp+</i>	<i>N.</i>	<i>Hp+</i>	
USA (Talley 1991)[41]	37	65.0%	252	38.0%	2.7 (1.3-5.6)
Finlandia (Sipponen 1992)[42]	54	70.4%	83	51.8%	2.2 (1.0-4.4)
Olanda (Kuipers 1993)[43]	116	77.0%	116	79.0%	0.9 (0.5-1.7)
Svezia (Hansson 1993)[44]	112	80.4%	103	61.2%	2.6 (1.4-5.0)

Hp+ = Soggetti con infezione da *H.pylori*

Inoltre, nell'ambito di particolari studi caso-controllo (54-58), effettuati su soggetti reclutati all'interno di studi di coorte, due autori, Parsonnet e Nomura (55, 56), hanno evidenziato un aumento statisticamente significativo del rischio di ammalarsi di cancro gastrico per i soggetti portatori di Hp, pur sollevando alcune problematiche in relazione all'analisi per sesso (Tab. 4).

Tabella 4 - Studi caso-controllo in ambito di studi di coorte.

<i>Studio [Bibl.]</i>	<i>Casi</i>		<i>Controlli</i>		<i>OR (IC 95%)</i>	<i>Follow-up (anni)</i>
	<i>No.</i>	<i>Hp+</i>	<i>No.</i>	<i>Hp+</i>		
GB (Forman 1991)[54]	29	69.0%	116	46.6%	2.8 (1.0-8.0)	6
California (Parsonnet 1991)[55]	109	84.4%	109	60.6%	3.6 (1.8-7.3) F=20, M=1.8	14
Hawaïi (Nomura 1991)[56]	109	94.5%	109	76.1%	6.0 (2.1-17.3)	13
Cina (Webb 1993)[57]	87	54.0%	348	58.0%	0.9 (0.5-1.5)	2
Taiwan (Lin 1995)[58]	29	69.0%	220	59.0%	1.6 (0.7-2.6)	3

Hp+ = Soggetti con infezione da *H.pylori*

In particolare, mentre il lavoro di Nomura e coll. (56) considera solo i maschi, Parsonnet e coll. (55) riportano nel loro studio un rischio di cancro gastrico maggiore nelle femmine (OR: 20) che nei maschi (OR: 1.8), suggerendo una maggiore suscettibilità del sesso femminile al ruolo dell'Hp nel processo di cancerogenesi gastrica.

Tale evidenza viene peraltro confermata dal successivo studio di Kikuchi, (femmine OR: 32.8; maschi OR: 6.8) (53), ed induce il ricercatore ad approfondire l'indagine sull'insieme dei fattori che comunque contribuiscono a determinare una maggior incidenza di cancro nei maschi a fronte di sovrapponibili tassi di positività per Hp nei due sessi (29,59).

Un esempio di indagine sui possibili meccanismi d'azione dell'Hp è rappresentato dallo studio di Sobala et al. che evidenzia come la presenza di Hp blocchi il meccanismo di secrezione attiva della vitamina C nel succo gastrico, riducendo la capacità dello stomaco di neutralizzare i carcinogeni ambientali (60).

Tuttavia ricerche più recenti mostrano come la ridotta capacità di secrezione attiva di Vitamina C nel succo gastrico sia correlata prevalentemente allo stadio evolutivo del processo gastritico e come l'azione dell'Hp su questa funzione sia in realtà limitata alle fasi molto iniziali (61,62).

Pertanto, allo stato attuale delle conoscenze, il fattore Hp va ricondotto nel quadro più complessivo dei molteplici fattori operanti nella cancerogenesi gastrica.

CONCLUSIONI

In base ai dati oggi disponibili sui fattori di rischio del cancro dello stomaco ed in considerazione dell'impatto tuttora rilevante di tale neoplasia sia in termini di incidenza che di mortalità, è possibile indicare alcune linee di prevenzione.

A tal proposito va innanzitutto specificato che iniziative di prevenzione secondaria sono percorribili solo in paesi in cui coesistano alta frequenza di cancro gastrico ed elevato standard tecnologico in campo sanitario.

Infatti risultati positivi di screening di popolazione sono reperibili solo in Giappone, con riduzione della mortalità anche del 50% (63).

Per il resto sono sicuramente raccomandabili misure di prevenzione primaria volte a scoraggiare il consumo degli alimenti a rischio e ad incentivare quello di alimenti protettivi. Sulla scorta dei probanti risultati ottenuti dalla ricerca, sarebbe inoltre ipotizzabile l'attuazione di campagne di chemioprevenzione con vitamina C ed altri antiossidanti in grado di inibire il processo di nitrosazione endogena, seppure con tutte le cautele che tali iniziative devono suggerire alla luce dei recenti dati negativi ottenuti nella chemioprevenzione dei tumori polmonari.

Infine, se il coinvolgimento dell'Hp nel processo di cancerogenesi gastrica dovesse superare la fase attuale di "ipotesi di lavoro", potrebbe prefigurarsi la possibilità di attuare, in soggetti selezionati di aree ad alto rischio, iniziative di eradicazione dell'infezione mediante terapia antibiotica o, come alternativa più auspicabile nel caso si

rendesse disponibile un efficace vaccino, programmi di vaccinazione al fine di interrompere la catena di eventi caratterizzanti la storia naturale della malattia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) International Agency for Research on Cancer: *Cancer: causes, occurrence and control*. L. Tomatis, A. Aitio, N.E. Day, E. Heseltine, J. Kaldor, A.B. Miller, D.M. Parkin, E. Riboli (eds). IARC Scientific Publications N° 100. Lyon, 1990.
- 2) International Agency for Research on Cancer: *Trends in Cancer Incidence and Mortality*. M.P. Coleman, J. Esteve, P. Damiecki, A. Arslan, H. Renard (eds). IARC Scientific Publications N. 121. Lyon, 1993.
- 3) International Agency for Research on Cancer: *Cancer Incidence in Five Continents*. Volume V.C. Muir, J. Waterhouse, T. Mack, J. Powell, S. Whelan, M. Smans, F. Casset (eds). IARC Scientific Publications N. 88. Lyon, 1987.
- 4) International Agency for Research on Cancer: *Cancer Incidence in Five Continents Volume VI*. D.M. Parkin, C.S. Muir, S.L. Whelan, Y.T. Gao, J. Ferlay, J. Powell (eds). IARC Scientific Publications N. 120. Lyon, 1992.
- 5) Munoz N. & Asvall J.: *Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway*. Int. J. Cancer. 8: 144-157. 1971.
- 6) Hanai A., Fujimoto I., Taniguchi H.: *Trends of stomach cancer incidence and histological types in Osaka*. In: Magnus K., (ed). Trends in Cancer Incidence - Causes and Practical Implications, Washington DC, Hemisphere, 143-154. 1982.
- 7) Schottenfeld D., Fraumeni J.F. Jr: *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1982.
- 8) Lega Per La Lotta Contro I Tumori. *Associazione Italiana di Epidemiologia: Il cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori 1983-1987*. A cura di R. Zanetti e P. Crosignani. Torino, 1992.
- 9) Conti E.M.S., Sierra R., Manzaroli D. et al.: *Cancer Mortality in the Republic of San Marino*. Int J Epidemiol. 15: 420. 1986.
- 10) Audigier J.C., Lambert R.: *Epidemiologie des cancer du tube digestif*. Arch Fr Mal App. Dig. 63: 413. 1974.
- 11) Audigier J.C., Lambert R.: *Epidemiologie des adenocarcinomes gastriques*. Cancers de l'estomac. R.P. 28: 3409. 1978.
- 12) Blos R., Miller T., Copeland E.: *Carcinomas of the stomach in the young adult*. Surg Gynecol Obst. 150: 883. 1980.
- 13) Correa P.: *A human model of gastric carcinogenesis*. Cancer Research. 48: 3554-3560. 1988.
- 14) Crespi M., Munoz N.: *Gastric Precancer States*. In: Fielding J.W.(ed). Gastric cancer. Advances in Biosciences, Vol. 32: 6576, Pergamon Press, Oxford, 1981.
- 15) Haenszel W.: *Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States*. J Natl Cancer Inst. 57: 1021. 1976.
- 16) McMichael A.J., McCall M.G., Hartsborne J.M. et al.: *Patterns of gastrointestinal cancer in european migrants to Australia. The role of dietary change*. Int J Cancer. 25: 431. 1980.
- 17) Forman D.: *The etiology of gastric cancer*. In O'Neill I.K., Chen J. and Bartsch H. (eds.). Relevance to human cancer of NNitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins. Lyon: IARC Scientific Publications N° 105. 22-32. Lyon, 1991.
- 18) Mirvish S.S.: *The etiology of gastric cancer - intragastric nitrosamide formation and other theories*. J. Natl Cancer Inst. 71, 629-647. 1983
- 19) Bartsch H. & Montesano R.: *Relevance of nitrosamines to human cancer*. Carcinogenesis. 5: 1381-1393. 1984.
- 20) Crespi M., Ramazzotti V.: *Evidence that N-Nitroso compounds contribute to the causation of certain human cancers*. NATO ASI Series Vol. G30. Nitrate Contamination. Bogardi I., Kuzelka R.D., (eds.). Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 233-252. 1991.
- 21) Graham S., Hanghey B., Marshall J.: *Diet in the epidemiology of gastric cancer*. Nutr Cancer. 13, 19-34. 1990.
- 22) Joossen J.V., Geboers J.: *Nutrition and gastric cancer*. Nutr. Cancer. 2, 250-261. 1981.
- 23) Buiatti E., Palli D., Decarli A. et al.: *Italian multicenter case-control study on gastric cancer and diet. I. Frequencies of food consumption*. Int J Cancer. 44: 611-616. 1989
- 24) Tsugane S., Kabuto M., Imai H., Gey F., Tei Y., Hanoaka T., Sugano K., Watanabe S.: *Helicobacter pylori, dietary factors and atrophic gastritis in five Japanese populations with different gastric cancer mortality*. Cancer Causes and Control. 4: 297-305. 1993.
- 25) Conti E.M.S., Ramazzotti V., Migliorisi Ramazzini P. e Valeri P.: *Epidemiologia*. In: *I tumori dello stomaco*. Collana di Oncologia. Società Editrice Universo. 7 - 14. 1989.
- 26) Cuello C., Correa P., Haenszel W. et al.: *Gastric cancer in Colombia I. Cancer risk and suspect environmental agents*. J Natl Cancer Inst. 57: 1015. 1976.
- 27) Pfeiffer C.J.: *Exogenous factors in the epidemiology of gastric carcinoma*. In: Herfart C.H., Schlang P. (eds.). Gastric cancer. Berlin/New York, Springer Verlag. 1979.
- 28) Nakamura K.: *Stomach cancer in atomic-bomb survivors*. Lancet. 2: 866. 1977.
- 29) The Eurogast Study Group. *An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer*. Lancet. 341: 1359-1362. 1993.
- 30) Gasbarrini G., Pretolani S., Bonvicini F., Gatto M.R.A., Tonelli E., Mégraud F., Mayo K., Ghironzi G., Giulianelli G., Grassi M.: *A population based study of Helicobacter pylori infection in a European country: the San Marino Study. Relations with gastrointestinal diseases*. Gut. 36: 838-844. 1995.
- 31) Sitas F., Forman D., Yarnell W.G., Burr M.L., Elwood P.C., Pedley S., Marks K.J.: *Helicobacter pylori infection rates in relation to age and social class in a population of Welsh men*. Gut. 32: 25-28. 1991.
- 32) Chang-Claude J., Raedsch R., Von Wulffen H., Crespi M., Yang Gr., Qui S.L., Munoz N., Correa P., Wahrendorf J.: *Prevalence of Helicobacter pylori infection and gastritis among young adults in China*. Eur. J. Cancer Prev. 4: 73-79. 1995.

- 33) Dehesa M., Roble-Diaz G., Vargas F., Piedras J., Wolpert: *Seroepidemiology of Helicobacter pylori in Mexico*. Gastroenterology. 104: A65. 1993.
- 34) Dwyer B., Kaldor J., Tee W., Marakowski E., Raios K.: *Antibody response to Campylobacter pylori in diverse ethnic groups*. Scand. J. Infect. Dis. 20: 349-350. 1988.
- 35) Munoz N., Kato I., Peraza S., Lopez G., Carrillo E., Ramirez H., Vivas J., Castro D., Sanches V., Andrade O., Buiatti E., Oliver W.: *Prevalence of precancerous lesions of the stomach in Venezuela*. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 5: 41-46. 1996.
- 36) Perez-Perez G.I., Bodhitta L., Wongsrichanalai J.: *Seroprevalence of Campylobacter pylori infections in Thailand*. J. Infect. Dis. 161: 1237-1241. 1990.
- 37) Reccavarren-Arce S., Leon-Barua R., Rodriguez C., Cok J., Berendson R., Gilman R.H.: *Helicobacter pylori-associated chronic gastritis in Peruvian adolescents is very common and severe*. J. Clin. Gastroenterol. 20: 335-337. 1995.
- 38) Holcombe C.: *Helicobacter pylori: the African enigma*. Gut. 33: 429-431. 1991.
- 39) Holcombe C., Omotara B.A., Eldridge J., Jones D.M.: *The commonest bacterial infection in Africa. Helicobacter pylori: A random serological survey*. Am J Gastroenterol. 87: 28-630. 1992.
- 40) Miranda M., Chaves M., Orozco L., San Román M. Durán S., Vragas G., Jiménez E., Pena L., Rodriguez L., Barrantes E.: *The relationship of Helicobacter pylori to dysplasia in gastric cancer in Costa Rica*. Gastroenterology. 106: A140. 1994
- 41) Talley N.J., Zinsmeister A.R., Weaver A., Di Magno E.P., Carpenter H.A., Perez-Perez G.I., Blaser M.J.: *Gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori infection*. J. Natl. Cancer Inst. 83: 1734-1739. 1991.
- 42) Sipponen P., Kosunen T.U., Valle J., Riihela M., Seppala K.: *Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in gastric cancer*. J. Clin. Pathol. 45: 319-323. 1992.
- 43) Kuipers E.J., Gracia-Casanova M., Pena A.S., Pals G., van Kamp G., Kok A., Kurz-Pohlmann E., Pels N.F., Meuwissen S.G.: *Helicobacter pylori serology in patients with gastric carcinoma*. Scand. J. Gastroenterol. 28: 433-437. 1993.
- 44) Hansson L.E., Engstrand L., Nyrén O., Evans D.J. Jr, Lindgren A., Bergstrom R., Andersson B., Athlin L., Bendtsen O., Tracz P.: *Helicobacter pylori infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma*. Gastroenterology. 105 (4): 1098-1103. 1993.
- 45) Igarashi H., Takahashi S., Ishiyama N., Nakamura K., Masubuchi N., Saito S., et al.: *Is Helicobacter pylori a casual agent in gastric carcinoma?* Irish. J. Med. Sci. 161 (suppl 10): 69 1992.
- 46) Miglio F., Miglioli M., Mazzeo V., Holton J., Mulè P., Menegatti M., et al.: *Prevalence of Helicobacter pylori (HP) in patients with gastric carcinoma (GC)*. Irish. Med. Sci. 161 (suppl 10): 70 (abstract). 1992.
- 47) Esteve J., Fidalgo P., Tendeiro T., Chagas C., Ferra A., Leitao C.N., Mira F.C.: *Anti-Helicobacter pylori antibodies prevalence and gastric adenocarcinoma in Portugal: report of a case-control study*. Eur. J. Cancer Prev. 2: 377-380. 1993.
- 48) Lin J.T., Wang J.T., Wu M.S., Lee T.K., Chen C.J.: *Helicobacter pylori infection in a randomly selected population, healthy volunteers, and patients with gastric ulcer and gastric adenocarcinoma*. Scand. J. Gastroenterol. 28: 1067-1072. 1993.
- 49) Munoz N.: *Is Helicobacter pylori a cause of gastric cancer? An appraisal of the seroepidemiological evidence*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 3: 445-451. 1994.
- 50) Kang H.C., Chung I.S.: *Helicobacter pylori infection and gastric adenocarcinoma in Korea: prevalence and distribution of Helicobacter pylori in resected specimen of gastric cancer*. J. Cath. Med. Coll. 45: 849-862. 1992.
- 51) Blaser M.J., Kobayashi K., Clover T.L., Cao P., Feurer D., Pérez-Pérez G.I.: *Helicobacter pylori infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach*. Int. J. Cancer. 55: 799-802. 1994.
- 52) Asaka M., Kimura T., Kato M., Kudo M., Miki K., Ogoshi K., Kato T., Tatsuta M., Graham D.Y.: *Possible role of Helicobacter pylori infection in early gastric cancer development*. Cancer. 73: 2691-2694. 1994.
- 53) Kikuchi S., Wada O., Nakajima T., Nishi T., Kobayashi O., Konishi T., Inaba Y.: *Serum anti-Helicobacter pylori antibody and gastric carcinoma among young adults*. Cancer. 75: 2789-2793. 1995.
- 54) Forman D., Newell D.G., Fullerton F., Yarnell J.W.G., Stacey A.R., Wald N., Sitas F.: *Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation*. BMJ. 302: 1302-1305. 1991.
- 55) Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P., Chang Y., Vogelman J.H., Orentreich N., Sibley R.K.: *Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma*. New Engl. J. Med. 325: 1127-1131. 1991.
- 56) Nomura A., Stemmermann G.N., Chtou P.H., Kato I., Perez-Perez G.I., Blaser M.J.: *Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii*. New Engl. J. Med. 325: 1132-1136. 1991.
- 57) Webb P.M., Ross R., Yuan J-M, Yu M., Newell D., Gao Y.T., Forman D.: *Association between Helicobacter pylori infection, lifestyle and the risk of gastric carcinoma in China*. In: Meeting on Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure, Amelia Island; [abstract PO 29]. November 1993.
- 58) Lin J.T., Wang L.Y., Wang J.T., Wang T.H., Yang C.S., Chen C.J.: *A nested case-control study on the association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk in a cohort of 9775 men in Taiwan*. Anticancer Res. 15: 603-606. 1995.
- 59) Graham D.Y., Malaty H.M., Evans D.G., Evans D.J., Klein P.D., Adam E.: *Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States*. Gastroenterology. 100: 1495-1501. 1991.
- 60) Sobala G.M., Schorah C.J., Shires S., Lynch D.A.F., Gallagher B., Dixon M.F., Axon A.T.R.: *Effect of eradication of Helicobacter pylori on gastric juice ascorbic acid concentrations*. Gut. 34: 1038-1041. 1993
- 61) Citarda F., Caperle M., Casale V., Conti E.M.S., D'Urso R., Fracasso P., Lapenta R., Ramazzotti V., Schorah C.J., Sciarretta F., Stigliano V., White K., Crespi M.: *Gastric juice ascorbic acid levels and Helicobacter pylori infections in patients with chronic atrophic gastritis*. Endoscopy. 27: suppl: 84 (A1743). 1995.

- 62) Waring A.J., Drake I.M., Schorah C.J., White K.L.M., Lynch D.A.F., Axon A.T.R., Dixon M.F.: *Ascorbic acid and total vitamin C concentrations in plasma, gastric juice, and gastrointestinal mucosa: effects of gastritis and oral supplementation*. Gut. 38: 171-176. 1996.
- 63) Oshima A., Hirata N., Ubukata T., Umeda K., Fujimoto I.: *Evaluation of a mass screening program for stomach cancer with a case control study design*. Int. J. Cancer, 38, 829-833. 1986.

CAPITOLO 2

ALIMENTAZIONE E CANCRO

L'epidemiologo inglese Percy Stocks fu il primo ad intuire, più di 50 anni fa, l'importanza dei fattori alimentari nella genesi del cancro, correlando il consumo di determinati cibi con l'incidenza di neoplasie in varie regioni della Gran Bretagna; vent'anni dopo Wynder teorizzò che la grande differenza nell'incidenza del carcinoma della mammella negli Stati Uniti ed in Giappone era da attribuire alle diverse abitudini dietetiche delle due popolazioni; negli anni sessanta Carroll dimostrò una forte correlazione tra dieta ricca di grassi e mortalità per cancro della mammella.

Gli studi antropologici sulle abitudini alimentari delle società primitive sopravvissute fino al XX secolo come le tribù Boscimane del deserto del Kalahari, in Africa meridionale, consentono di affermare che il regime alimentare dell'uomo è profondamente mutato in un arco di tempo molto breve, se considerato da un punto di vista evolutivo: il consumo di grassi dei nostri progenitori ammontava a quasi la metà di quello attuale, con una percentuale di grassi insaturi nettamente superiore a quella dei grassi saturi; la quantità media di fibre e di acido ascorbico era tre volte maggiore di quella media in uso oggi, mentre il consumo di zuccheri raffinati praticamente assente.

L'evoluzione dell'uomo moderno (*Homo sapiens sapiens*) si colloca tra i 30.000 ed i 50.000 anni fa e segue il modello alimentare del "cacciatore-raccoglitore", costituito da una dieta povera di grassi e ricca di fibre, acido ascorbico e calcio. Questo tipo di alimentazione si è conservato, salvo pochi cambiamenti dovuti allo sviluppo dell'agricoltura circa 10.000 anni fa, praticamente immutato fino a 250 anni or sono; in quel periodo infatti la rivoluzione industriale segna una storica rivoluzione di costume che sconvolge e trasforma in maniera radicale le abitudini di vita di buona parte della popolazione (1).

I risultati di questa "rivoluzione dietetica" sono rappresentati dal rapido aumento dell'assunzione di grassi e zuccheri raffinati e dalla diminuzione del consumo di fibre e di carboidrati complessi.

Questa tendenza si mantiene anche confrontando le abitudini alimentari dei paesi in via di sviluppo con quelli a civiltà industriale avanzata: nei primi l'80% delle calorie totali proviene da cereali e altre granaglie, cioè da carboidrati complessi, mentre nei secondi l'apporto calorico viene tratto principalmente da grassi di origine animale, olii vegetali, zucchero. Negli Stati Uniti l'assunzione di grassi animali e vegetali è aumentata del 40% dai primi del Novecento, mentre il consumo delle patate è diminuito del 60% e quello della farina del 50%; parallelamente, dal 1930 l'incidenza del cancro della mammella è gradualmente aumentata, mentre i casi di morte per cancro dello stomaco sono drasticamente diminuiti; quest'ultimo evento è stato messo in rapporto con la diffusione della refrigerazione che ha largamente sostituito i vecchi metodi di conservazione sotto sale, sotto aceto o mediante affumicamento.

Sta di fatto che l'uomo moderno vive una distorsione di tempo biologico: la sua fisiologia da età della pietra affronta ogni giorno una dieta del XX secolo alla quale è poco adatta. I mutamenti del regime alimentare, associati ad un costume di vita più sedentario, sono ritenuti responsabili non solo dell'aumento di statura e dello sviluppo precoce, ma anche dell'incremento dell'obesità, delle malattie cardiovascolari e del cancro, certamente meno frequenti nelle società occidentali dei secoli XVIII e XIX e tutt'ora sporadiche nelle società di cacciatori-raccoglitori.

Per quanto riguarda il carcinoma gastrico, vi sono molti dati epidemiologici e sperimentali che individuano nei fattori ambientali, e tra questi in primo luogo le abitudini alimentari, i principali responsabili della cancerogenesi:

1) Il cancro dello stomaco risulta essere una neoplasia socialmente selettiva, di pertinenza cioè delle classi a reddito più basso; ne risultano infatti colpiti i ceti meno abbienti e, con minore frequenza, i professionisti, i commercianti, i managers e gli impiegati.

2) Un maggior rischio di incidenza della neoplasia è stato correlato con diversi tipi di occupazione, fino alla individuazione di gruppi a rischio rappresentati dai lavoratori delle miniere di carbone e di ardesia e dagli addetti alla lavorazione del nerofumo in Gran Bretagna, dai lavoratori delle raffinerie di nickel in Russia, da agricoltori, pescatori e addetti ai trasporti in Giappone, dai lavoratori del legno, della gomma, dell'asbesto in USA, dagli agricoltori in Romagna (2, 3, 4, 5, 6).

3) Osservazioni a lungo termine sulla incidenza o mortalità nei veri paesi forniscono un trend rapportabile con i cambiamenti nello stile di vita delle rispettive popolazioni (diffusione della refrigerazione dei cibi in USA, diminuzione dell'uso del sale per alimenti in Giappone).

4) Dati di incidenza e mortalità provenienti da differenti aree geografiche hanno identificato popolazioni ad alto e a basso rischio.

5) Popolazioni migrate da paesi ad alto rischio verso zone a basso rischio mantengono percentuali di incidenza proprie dei paesi d'origine; nei loro discendenti si verifica invece un grande decremento percentuale, fino a raggiungere valori propri della popolazione autoctona, cioè delle aree a basso rischio.

6) Nelle zone ad alto rischio è predominante il carcinoma di tipo intestinale di Lauren, mentre in quelle a basso rischio è più frequente il tipo diffuso (7).

7) I soggetti considerati ad alto rischio di contrarre un carcinoma di tipo intestinale nascono di solito in aree ad alta incidenza di carcinoma gastrico; il rischio aumenta se essi crescono e vivono nella medesima area; se migrano in aree a bassa incidenza di cancro dello stomaco, il loro rischio specifico è determinato principalmente dalla quantità di tempo passato nelle aree ad alto rischio, particolarmente durante l'infanzia e l'adolescenza.

8) Il decremento mondiale di incidenza e mortalità del carcinoma gastrico è da attribuirsi quasi esclusivamente al carcinoma di tipo intestinale.

9) Studi di cancerogenesi sperimentale hanno dato preziose informazioni sui meccanismi d'azione di molti agenti, con particolare riguardo ai loro effetti genotossici o epigenetici.

Il carcinoma gastrico del tipo definito intestinale-espansivo-epidemico appare quindi fortemente legato a fattori ambientali e, con tutta probabilità, a particolari abitudini alimentari.

In realtà non molto è noto sulla etiologia del carcinoma diffuso, mentre alcuni fattori alimentari (elevato consumo di sottaceti e di pesce salato, essiccato o affumicato, scarsa ingestione giornaliera di frutta e verdura fresche) sono stati significativamente associati ad alto rischio di contrarre un carcinoma gastrico di tipo intestinale.

ALCUNE CONSIDERAZIONI SULLA ONCOGENESI

L'induzione di una neoplasia è il risultato di una sequenza di eventi che vengono distinti in due fasi separate.

Durante la prima fase, detta della "conversione" o "iniziazione", avviene la trasformazione della cellula normale in cellula neoplastica. Questo processo implica una breve ed irreversibile interazione tra l'agente cancerogeno ed il materiale genetico del suo tessuto bersaglio, capace di indurre una lesione molecolare, cioè una mutazione cellulare, con la nascita della cellula neoplastica.

Tutto questo non genera un tumore rilevabile se non entra in gioco la fase successiva, detta dello sviluppo o “promozione”, con la progressione di una cellula neoplastica a formare un carcinoma invasivo clinicamente evidente.

Il promotore dunque agisce su cellule già andate incontro ad una mutazione genetica, sulle quali agisce inducendole alla proliferazione, dando luogo al tumore: il promotore tuttavia non è mutageno né cancerogeno “sensu strictu”, non essendo responsabile di mutazione del corredo genetico cellulare. Inoltre, perché l’effetto biologico del promotore abbia luogo, l’esposizione dell’agente promotore deve essere continua e perdurante nel tempo; se lo stimolo promotore viene rimosso, i suoi effetti sono reversibili (non altrettanto accade per gli iniziatori).

I prodotti chimici ed i vari componenti dei cibi sono coinvolti in entrambe le fasi del processo con le più svariate modalità, includendo in esse gli effetti inibenti e facilitanti.

Il meccanismo d’azione degli iniziatori: l’Effetto Genotossico.

I carcinogeni iniziatori del processo di conversione neoplastica appartengono di solito a classi di reagenti chimici in grado di agire nella loro forma originale o in forma attivata dai sistemi enzimatici dell’ospite.

Il DNA è il bersaglio principe di questi agenti.

Il danno chimico che risulta dal legame DNA - cancerogeno consiste nell’alterazione della sequenza di basi del DNA stesso e di frequente si dimostra reversibile: ciononostante, la divisione cellulare che si verifica in presenza del danno genetico può risultare in un cambiamento permanente nella sequenza base, cioè in una vera e propria *mutazione*.

I cancerogeni in grado di danneggiare il DNA attraverso la formazione di legami covalenti sono denominati *genotossici*, o DNA reagenti.

Questi agenti sono i veri iniziatori della cancerogenesi, perché in grado di produrre alterazioni genetiche risultanti nella conversione neoplastica delle cellule colpite.

Alcuni di essi, che non regiscono direttamente con il DNA, possono tuttavia dar luogo a sottofrazioni, generate all’interno della cellula, in grado a loro volta di alterare il DNA.

Vengono definiti *co-cancerogeni* gli agenti in grado di rinforzare l’effetto dei cancerogeni DNA reagenti; la loro azione si esplica solitamente con un aumento dell’attivazione biometabolica o con la stimolazione alla proliferazione cellulare, eventi questi che acquisiscono la sensibilità dei tessuti agli effetti del danno del DNA.

Prodotti ad azione mutagena diretta sono stati ottenuti dalla reazione dei nitriti con cibi consumati tipicamente in regioni ad alto rischio per il cancro dello stomaco, quali la salsa di soia, le fave ed alcuni tipi di pesce (8).

Le alchil-nitrosouree come la Metil-nitro-nitrosoguanidina somministrate ai roditori, inducono cancro dello stomaco ghiandolare: queste sostanze si formano dalla reazione tra nitriti ed amine secondarie che viene inibita dalla presenza di acido ascorbico.

Il meccanismo d’azione dei promotori: l’Effetto epigenetico

Le cellule neoplastiche danno luogo ad un tumore, di solito monoclonale nelle sue fasi precoci, attraverso una spiccata proliferazione alla quale si oppongono i fattori omeostatici tissutali.

Il periodo che intercorre tra l’evento primo della iniziazione e la comparsa del tumore riconoscibile è denominato *tempo di latenza* e può presentare nell’uomo una durata variabile tra i 10 ed i 20 anni.

Gli agenti promotori sono stati definiti epigenetici perché facilitano in vario modo la proliferazione cellulare senza dar luogo a modificazioni genetiche. L’inibizione delle comunicazioni intercellulari ne rappresenta il meccanismo più noto: il blocco dei segnali di regolazione impedisce la coesione tra cellule, che diventano unità indipendenti non più legate ad una logica citoarchitettoneica e funzionale.

Agenti cancerogeni che non sono DNA reagenti, ma per i quali studi cellulari hanno dimostrato effetto non genotossico, sono stati classificati come cancerogeni epigenetici.

Studi su modelli animali hanno dimostrato che il sale può agire come co-cancerogeno, rinforzando l’effetto dei cancerogeni gastrici.

Il rischio più basso di contrarre la malattia associato con un alto consumo di frutta e verdura fresca suggerisce che la vitamina A è un importante fattore protettivo.

CANCEROGENI E CO-CANCEROGENI

Vengono qui brevemente trattati i principali composti imputati di esercitare azione cancerogena diretta o di cocancerogenesi nei confronti della mucosa gastrica.

1. Le Nitrosamine

Questi composti sono, tra gli agenti cancerogenetici, quelli dotati di una maggiore capacità di indurre tumori: essi dimostrano infatti una forte tendenza all'accumulo nei tessuti ed una forte attività mutagenica dei loro metaboliti sul DNA cellulare.

Si formano in seguito ad un processo di nitrosazione di alcuni aminoacidi ed alla loro reazione con i nitriti, a loro volta derivanti dai nitrati introdotti con la dieta: detta reazione avviene solitamente nella cavità gastrica, ma è stata descritta anche all'interno delle cellule del rivestimento mucoso (9). Tuttavia le nitrosamine non sono ritenute in grado di attraversare la barriera della mucosa gastrica normale, a causa dell'azione inibitrice operata da sostanze antiossidanti presenti nei cibi e per l'azione citoprotettiva della vitamina C.

Queste sostanze sarebbero quindi capaci di esplicare azione mutagenica sul DNA soprattutto in presenza di alterazioni della mucosa gastrica e su cellule in fase di proliferazione.

Le nitrosamine possono anche formarsi dalla combinazione dei nitriti con le amine presenti in alcuni tipi di alimenti (carne, formaggio).

Le sostanze appartenenti a questo gruppo sono numerose: molte di esse possono essere sintetizzate nella cavità gastrica e svolgere localmente un'azione cancerogenica sulla mucosa dello stomaco.

La *Metil Nitro Nitroso Guanidina* è un potente cancerogeno in ambito gastrico in molte specie animali, compresi i ratti ed i cani.

La *Metilguanidina*, presente allo stato naturale in diversi alimenti, viene convertita in metilnitrosourea, un potente cancerogeno, quando esposta a nitrito di sodio, sia nel succo gastrico umano che in analogo liquido di sintesi.

La formazione della metilnitrosourea da nitriti e metilurea è stata dimostrata sia in vitro che in vivo (10).

Metabolismo dei nitriti e dei nitrati

La saliva umana contiene nitrati, alcuni dei quali sono ridotti a nitriti dai batteri del cavo orale (7).

La gran parte dei nitriti intragastrici è prodotta dalla riduzione dei nitrati salivari da parte dei batteri nitratoriducenti; la reazione è facilitata indirettamente dalla presenza di ipo o anacloridria, condizioni queste che facilitano la proliferazione batterica. Se i nitriti gastrici sono prodotti per lo più da nitriti salivari, con piccolo contributo da parte della riduzione dei nitrati gastrici, un'associazione di carcinoma gastrico con scarsa igiene dentale potrebbe essere il risultato di una aumentata formazione di nitriti catalizzata dai batteri orali.

Il succo gastrico a digiuno mostra un livello medio di nitrati di 0.12 mg/l per i soggetti normali; questo valore aumenta quando il pH gastrico sale oltre 5 e, come conseguenza, i batteri nitrato-riducenti si moltiplicano nello stomaco. Questo fenomeno avviene nei pazienti con anemia perniziosa, nei resecati sec. BI, BII o in trattamento con cimetidina.

I livelli intragastrici di nitriti raggiungono i 200 mg/l nei soggetti provenienti dalle aree ad alta incidenza di cancro dello stomaco della Colombia, che hanno lesioni gastriche di vario tipo ed un pH superiore a 5.

L'esistenza di una relazione inversa tra la concentrazione dei nitriti e quella degli idrogenioni è stata ormai ampiamente dimostrata: Ruddell (11) ha riscontrato una bassa quantità di nitriti nel succo gastrico di soggetti

normali o con elevata concentrazione idrogenionica ed una elevata quantità di nitriti in pazienti con cancro dello stomaco e con ipo anacloridia.

L'effetto combinato di un elevato pH endogastrico, della presenza di batteri nitrato-riducenti e delle lesioni della mucosa gastrica da parte del reflusso biliare possono, dopo un determinato numero di anni, favorire l'induzione del cancro (12). È nel contesto di questo meccanismo che è sorta la supposizione che durante la terapia con H₂-antagonisti sia indotta l'insorgenza di cancro gastrico (13).

Reed (14) ha misurato il pH, la concentrazione dei nitriti, dei batteri nitrato riducenti e delle nitrosamine del succo gastrico di soggetti sani e di pazienti affetti da patologia gastroduodenale, ed ha rilevato che la concentrazione intragastrica delle nitrosamine aumenta con l'età e con l'aumento del pH; inoltre la stessa crescita dei batteri nitrato riducenti risulta correlata all'aumento dei nitriti e delle nitrosamine. Reed ritiene che le condizioni di persistente ipocloridria e anacloridria siano associate ad un aumento intragastrico delle nitrosamine, in particolar modo nei pazienti trattati con H₂-antagonisti.

Schlag (15) ha esaminato la concentrazione dei nitriti e degli N-nitrosocomposti in un gruppo di pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico per ulcera peptica, rapportandoli ad un gruppo di controllo senza lesioni gastriche. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i pazienti sottoposti a vagotomia e quelli del gruppo di controllo, mentre le concentrazioni dei nitriti e degli N-nitrosocomposti erano pressoché raddoppiate nei resecati secondo Billroth II.

Nei pazienti sottoposti a quest'ultimo tipo di intervento si verificano infatti le condizioni favorevoli allo sviluppo di una popolazione batterica con proprietà nitratoriducenti e di conseguenza per la formazione di N-nitrosocomposti.

Da uno studio di Mirvish (10) risulta che il 20% dei nitriti che entrano nello stomaco proviene dai nitriti della dieta e l'80% dalla riduzione dei nitrati salivari. Il 40% del carico dei nitriti della dieta è costituito da carni salate e affumicate, il 35% da cibi vari e cereali cotti al forno, il 15% da verdure.

In accordo con quanto detto, la carne affumicata contribuisce soltanto per l'8% del carico dei nitriti, ma questa percentuale risultava molto maggiore diverse decadi fa.

Sebbene la dieta non sia la fonte principale di nitriti nello stomaco, essa è dunque in grado di aumentare i livelli gastrici di nitriti in maniera sensibile.

Esposizione ai nitrati

L'ingestione dei nitrati è di gran lunga più importante di quella dei nitriti nell'economia dei livelli gastrici dei nitriti stessi.

Negli Stati Uniti, il consumo di nitrati con la dieta è di 75 mg/die di cui l'85% proviene dai vegetali.

Nelle aree urbane degli U.S.A., soltanto una piccola parte dei nitrati ingeriti proviene dall'acqua potabile, ma questa può essere una grande fonte di nitrati nelle aree rurali, specialmente dove l'acqua di pozzo viene usata come bevanda.

Il massimo contenuto di nitrati nell'acqua consigliato dalla World Health Organization è di 50 mg di nitrati a persona al giorno; tuttavia l'aumento dell'uso di fertilizzanti sta facendo elevare in molte zone degli USA il livello dei nitrati nelle fonti di acqua potabile.

Una comparazione dell'ingestione totale di nitrati tra 12 Paesi del mondo ha mostrato una significativa correlazione con l'incidenza di cancro dello stomaco.

L'elevata ingestione di nitrati in Giappone è legata all'alto contenuto di nitrati delle verdure colà in uso; i Giapponesi inoltre mostrano concentrazioni salivari di nitrati e nitriti tre volte più alte di quelle registrate negli USA.

Gli USA a loro volta presentano un'incidenza di cancro dello stomaco inferiore a quanto ci si aspetterebbe sulla base della quantità media di nitrati ingeriti, fenomeno che probabilmente trova la sua spiegazione in un più alto consumo di frutta e verdura fresca in questo Paese.

Le relazioni tra carcinomia gastrico, lesioni precancerose ed esposizione ai nitrati sono state studiate in Colombia dove alcune aree montagnose presentano un'altissima incidenza di neoplasie dello stomaco: le

differenze di concentrazioni salivari medie dei nitrati e dei nitriti fra individui residenti in zone a basso ed alto rischio di ammalarsi di carcinoma gastrico risultarono statisticamente significative.

In un interessante studio di Cuello (16) furono testati i livelli salivari ed urinari di nitrati e nitriti in un'area colombiana ad alta incidenza di cancro dello stomaco: questi valori risultarono significativamente più elevati in bambini di età inferiore ai 15 anni, rilievo questo di grande interesse se si considera che l'esposizione prima dei 20 anni di età influenza largamente l'insorgenza della neoplasia e che nel sesso maschile si ha un'incidenza decisamente maggiore.

I livelli di nitriti erano inoltre elevati nel succo gastrico di soggetti provenienti da queste aree nei quali era presente un riscontro gastroscopico di metaplasia intestinale.

Molti tentativi sono stati fatti nel correlare l'incidenza di cancro dello stomaco soltanto con la concentrazione dei nitrati nell'acqua potabile, poiché l'esposizione per questa via è la più facile da studiare essendo simile per interi gruppi di popolazione.

In una regione dell'Ungheria con una alta incidenza di neoplasia gastrica furono riscontrati concentrazioni di nitrati nell'acqua potabile superiori ai 100 mg/litro.

L'incidenza del cancro dello stomaco è stata anche messa in rapporto con i livelli di nitrati nell'acqua potabile in alcune città della Danimarca.

In Illinois (USA) concentrazioni medie di 143 mg/litro nell'acqua dei pozzi non ha mostrato correlazioni significative con la mortalità per cancro dello stomaco.

Nessun dato è disponibile sull'ingestione di nitrati nelle diverse parti del Giappone, dove l'incidenza della malattia varia moltissimo con le località.

In uno studio giapponese caso-controllo, il cancro dello stomaco risultò più comune negli agricoltori che bevevano acqua di pozzo che negli agricoltori che bevevano acqua di superficie (10).

Precursori delle nitrosamine nei cibi

I nitriti e i nitrati sono presenti in molti alimenti specialmente vegetali (bietole, spinaci, lattuga) e vengono usati come additivi per i prodotti carnei ed ittici, nonché per la maturazione degli insaccati, ai quali mantengono a lungo un colore appetibile, ostacolando inoltre lo sviluppo del *Clostridium Botulinum*.

Il salnitro è una notevole fonte di nitrati e viene diffusamente usato nella conservazione e salatura dei cibi.

Si calcola che ogni giorno vengono introdotti con gli alimenti e con le bevande sia nitriti che nitrati, e la loro quantità settimanale ingerita varierebbe dai 500 ai 1000 mg (17).

Una importante fonte di nitriti è rappresentata dalla saliva del cavo orale, dove i nitrati verrebbero ridotti a nitriti per l'azione reductasica di molte specie batteriche saprofitiche (18).

Se la teoria delle nitrosamine è attendibile, il cancro dello stomaco può essere associato al consumo non soltanto dei nitriti e dei nitrati, ma anche dei cibi contenenti composti che reagiscono con i nitriti a dare nitrosamine, cioè a dire i precursori delle nitrosamine.

Il pesce salato, essiccato ed affumicato è stato associato a cancro gastrico in Giappone; minore evidenza ma forti sospetti sono stati sollevati da studi condotti in Islanda, Cile, Portogallo; nelle Hawaii non è stata dimostrata associazione tra la malattia ed il consumo di pesce fresco.

Il bacon ed altri prodotti fritti sono stati più volte associati a cancro dello stomaco.

Rapporto tra consumo di granoturco arrostito e fave e cancro gastrico è stato evidenziato in Colombia (16).

2. Gli Idrocarburi Policiclici

Gli idrocarburi policiclici, dei quali i più noti sono il benzopirene ed il dibenzantracene (10, 19, 20) sono presenti nelle carni e nel pesce affumicato e si formano nel corso di particolari tipi di cottura di questi alimenti, (frittura o cottura sulle braci o su piastra) (21, 22).

Il benzatracene, composto di per sé debolmente cancerogeno, è in grado di dare derivati metilati assai attivi.

Il benzopirene possiede una sua propria attività cancerogenetica: entrambe queste sostanze sono state riscontrate nelle carni e nel pesce affumicato o sottoposti a particolare tipi di cottura che contemplano reazioni di pirolisi ad alte temperature (23).

Sostanze carnee, scaldate a temperature carbonizzanti o nel corso dei processi di arrostitimento, sono in grado di produrre idrocarburi policiclici in tutto simili a quelli presenti nei catrami artificiali; ne consegue che la loro ingestione per lunghi periodi ed il loro conseguente prolungato contatto con la mucosa gastrica potrebbe aumentare la possibilità di insorgenza di una neoplasia dello stomaco.

I grassi usati ripetutamente per friggere i cibi, i catrami del tabacco, la polvere delle strade, l'inquinamento atmosferico, le fuliggini ed i fumi domestici ed industriali sono altre fonti importanti di idrocarburi policiclici e, come tali, sono coinvolte nella genesi delle neoplasie gastriche (17).

Studi di cancerogenesi sperimentale su questi prodotti hanno dato risultati controversi (10); ciononostante, molteplici esperienze hanno dimostrato l'insorgenza di neoplasie dopo ingestione di idrocarburi (24, 25, 26).

La quota di queste sostanze che viene assorbita dopo l'ingestione è modesta e viene escreta con la bile e con le urine; la maggior parte dei prodotti ingeriti passa nelle feci senza subire alcuna trasformazione.

Non è possibile escludere che l'esposizione a dosi adeguate e per tempi prolungati della mucosa gastrica agli idrocarburi policiclici possa svolgere azione di cancerogenesi locale, specie se in presenza di alterazioni croniche della mucosa (27).

Negli ultimi anni particolare attenzione è stata richiamata sulle bioproteine, sostanze usate per l'allevamento, derivate dal petrolio mediante l'uso di organismi monocellulari in grado di metabolizzare le paraffine.

Considerando che gli idrocarburi policiclici sono presenti in alcuni tipi di petrolio, non si può escludere che detti prodotti possano essere presenti nelle bioproteine da essi derivate; ne consegue la loro possibile presenza nelle carni degli animali così alimentati ed il rischio che ne può derivare per l'uomo attraverso la catena alimentare (28).

3. Colantreni, Acidi Biliari, Colesterolo

Il reflusso duodenogastrostrico è da molte parti chiamato in causa nella genesi del cancro del moncone gastrico nei resecati di vecchia data.

Secondo le ipotesi correnti la bile eserciterebbe un'azione lesiva sulla barriera mucosa gastrica, aumentandone la permeabilità nei confronti di sostanze ad azione cancerogenetica (29, 30).

Gli acidi biliari primari, acido colico e chenodesossicolico, sono coniugati nel fegato e secreti con la bile; nell'intestino tenue distale e nel colon circa il 90% degli acidi biliari viene riassorbito sotto forma di acidi secondari, acido desossicolico e litocolico, e ricondotti al fegato per via portale per essere nuovamente rielaborati ed escreti.

Tutte queste sostanze, denominate Colantreni, sono strutturalmente molto simili agli idrocarburi policiclici e sembrano in grado di esplicare azione cancerogenetica.

Sia i colantreni che gli stessi acidi biliari ed il colesterolo con alcuni suoi derivati, potrebbero esplicare la loro azione su un tessuto già precedentemente alterato, interessato da processi gastrici atrofici con metaplasia intestinale (31).

La situazione fisiopatologica dello stomaco sottoposto ad intervento di resezione gastrica secondo BI o BII, comunque affetto da gastrite cronica e sottoposto all'insulto continuo della bile e dei suoi derivati, sembra rappresentare una vera e propria azione cancerogena esplicantesi elettivamente sulla mucosa dello stomaco stesso.

4. Le Micotossine

Sebbene siano maggiormente responsabili dei tumori epatici, pure un breve cenno va fatto alle Micotossine ed in particolare alle aflatossine che sembrano rivestire una certa importanza anche nella cancerogenesi gastrica.

Estrate da farine di semi contaminati dall'*Aspergillus Flavus*, se ne conoscono diversi tipi (B1, B2, B2a, G1, G2, G2a); le muffe possono contaminare molte derrate alimentari, specie vegetali, in modo particolare durante l'immagazzinamento ed in condizioni di caldo-umido (32, 33, 34).

Le aflatossine, di cui la B2 è uno dei più potenti cancerogeni noti, provocano tumori nel fegato e nello stomaco di ratti dopo somministrazione per via orale (35).

5. I Carboidrati: le diete ad alto contenuto di amido

Il consumo prolungato di diete ad alto contenuto di amidi può influire sul meccanismo della secrezione gastrica e rendere la mucosa maggiormente suscettibile all'azione dei cancerogeni (36): la constatazione che le classi sociali più disagiate sono quelle a più alta incidenza di cancro dello stomaco ed a maggior consumo di carboidrati, avvalorava questa tesi.

La maggior incidenza di cancro dello stomaco in queste classi può essere legato al minor consumo di carne, fattore importante nei meccanismi di integrità della mucosa: d'altra parte l'uso eccessivo o addirittura esclusivo di carne, soprattutto a discapito della frutta e della verdura, favorisce anch'esso la comparsa di neoplasie a livello gastrico (37).

Diversi studi condotti su gruppi di popolazione con alta incidenza di cancro dello stomaco hanno permesso di rilevare un elevato consumo di carboidrati e di cereali, in particolare modo riso e patate (38, 39).

Queste diete agiscono diminuendo la produzione di muco gastrico, facilitando l'assorbimento dei cancerogeni e rallentando i processi riparativi della mucosa. L'associazione con il consumo di granaglie non raffinate, note per la loro azione irritativa sulla mucosa, costituisce un ennesimo fattore nella possibile induzione di neoplasia.

6. Il sale: effetti delle diete ipersodiche

L'abitudine a consumare cibi troppo salati è stata messa in relazione con un aumento di incidenza del cancro dello stomaco.

In Giappone, l'incidenza del carcinoma gastrico è stata correlata con il consumo di pesce salato e di prodotti vegetali, contenuti fino al 30% di NaCl. Anche in Europa la malattia è stata associata con il consumo di prodotti salati, come il prosciutto fatto in casa, il salame, il pesce salato, contenuti fino al 15% di NaCl.

L'eccessiva concentrazione di Cloruro di Sodio induce una ipersmolarità del succo gastrico: il conseguente rallentamento del tempo di svuotamento del viscere prolunga i tempi di contatto tra la mucosa dello stomaco ed le sostanze cancerogene, esercitando un'azione di "promozione".

L'assorbimento degli idrocarburi policiclici, come pure delle nitrosamine, da parte della mucosa gastrica dei roditori, risulta accentuato in presenza di altre concentrazioni di sale.

È stata dimostrata una correlazione molto significativa tra incidenza di cancro dello stomaco e insufficienza cerebro vascolare; il consumo di sale appare essere l'ovvio fattore comune tra le due malattie, agendo nella seconda tramite l'innalzamento della pressione sanguigna (40).

La correlazione tra il cancro gastrico ed un fattore di promozione come l'alta concentrazione di sale, che può aver agito appena prima della comparsa della neoplasia, è senz'altro più agevole della analoga correlazione con un fattore di iniziazione, che può aver operato decenni prima.

È possibile infine, che l'uso di sale rifletta principalmente l'assunzione di carni e pesce salati contenuti precursori delle nitrosamine, e che quindi l'incidenza di cancro dello stomaco sia prevalentemente in relazione con l'esposizione a questi precursori.

7. Altri Fattori Alimentari

Un rapporto diretto con il rischio di contrarre cancro dello stomaco è stato osservato per le bevande alcoliche ed il caffè nei Giapponesi, ma questi fattori non mostrano altrettanta significatività in altre popolazioni.

Allo stesso modo il fumo delle sigarette è stato legato al cancro dello stomaco nei Giapponesi emigrati alle Hawaii, e questa associazione fu osservata in alcuni studi in Giappone e negli USA.

Il consumo di latte, in grado di aumentare il contenuto proteico delle diete, ha mostrato rapporto inverso con l'incidenza della malattia in Giappone.

Tutti questi fattori influenzano il pH gastrico e sono correlati con l'incidenza di ulcera gastrica, che viene associata a sua volta al cancro dello stomaco in Giappone e negli USA ma non in altre popolazioni.

In Giappone la pasta di semi di soia viene considerata un alimento ricco di fattori di protezione. Questo potrebbe essere dovuto all'umentata assunzione di proteine o forse a presenza di inibitori delle proteasi nei semi di soia, in grado di inibire lo stadio di promozione della carcinogenesi gastrica.

Il talco usato nell'essiccamento del riso è stato messo in rapporto con il cancro dello stomaco, sulla base della constatazione che esso contiene particelle di asbesto. Tuttavia il talco non viene più usato in Giappone fin dal 1945, ma continua ad essere usato negli Stati Uniti, dove la popolazione giapponese continua a cibarsi di riso ma dove si assiste ad una caduta nel rischio di contrarre cancro dello stomaco.

La vecchia letteratura infine riporta come il cancro dello stomaco fosse correlato con pasti irregolari e con l'uso di purganti.

8. Esposizioni Industriali

Sulla base di indagini epidemiologiche condotte in Inghilterra e negli Stati Uniti, sembra che i lavoratori delle miniere di carbone presentino un'alta incidenza di cancro dello stomaco.

Tra le varie possibili spiegazioni del fenomeno si è teorizzato che la polvere di carbone possa raggiungere lo stomaco attraverso il faringe, mediante la deglutizione di materiale proveniente dalle cavità nasali e dai polmoni, inducendo la formazione di neoplasie attraverso l'azione locale di cancerogeni.

D'altra parte, in alcuni studi, il rischio di contrarre la malattia nei minatori appare legata al contemporaneo fumo di sigarette.

È possibile che in questi soggetti una maggiore quantità di polvere di carbone possa raggiungere lo stomaco a causa dell'abitudine al fumo, che indurrebbe una maggiore clearance delle particelle di carbone dall'albero bronchiale.

I cancerogeni indiziati in questo caso potrebbero essere gli Idrocarburi policiclici, o composti prodotti dalla nitrosazione intragastrica di costituenti del carbone.

I lavoratori delle raffinerie mostrano una significativamente maggiore incidenza di cancro dello stomaco negli USA, in Canada, in Inghilterra e Russia.

Come per i minatori, anche in questi lavoratori i cancerogeni indiziati sono gli idrocarburi policiclici.

I lavoratori dell'industria della gomma presentano un maggiore rischio di contrarre il cancro gastrico, probabilmente dovuto al contatto con idrocarburi policiclici, sebbene siano presenti nei processi di lavorazione sostanze contenenti amine aromatiche e nitrosamine.

Un aumentato rischio di contrarre neoplasie dello stomaco è stato riportato nei lavoratori delle raffinerie di Nickel in Russia, nei metalmeccanici e nei minatori in Giappone.

Minatori cileni presentano alta incidenza della malattia, forse in relazione alle loro povere condizioni socioeconomiche.

L'esposizione all'asbesto è stata associata con una incidenza di cancro dello stomaco tre volte superiore, così come incidenze molto alte mostrano i lavoratori della manifattura delle scarpe (dove possono essere chiamati in causa l'esposizione al tannino, alle nitrosamine, o ai cromati presenti nella polvere di cuoio) e delle industrie tessili.

I pazienti con neoplasia gastrica molto spesso sono pittori edili o lavoratori delle industrie chimiche.

GLI INIBITORI DELLA ONCOGENESI GASTRICA

L'insorgenza e lo sviluppo del cancro dello stomaco sembrano favoriti dalla insufficiente assunzione di vegetali con la dieta, in particolar modo di frutta e verdura fresche, ricche di vitamina C ed A.

Le evidenze emerse dagli studi epidemiologici suggeriscono che la riduzione di cancro dello stomaco in alcune aree può essere dovuta ad una modificazione delle abitudini alimentari ed in particolar modo ad un maggior uso di frutta e verdura.

La carenza di questi fattori nella dieta è stata correlata alla più alta incidenza di cancro dello stomaco nelle zone a rischio, mentre al contrario, un'alimentazione completa di questi alimenti sarebbe alla base del decremento della malattia negli USA (19). Mirvish (41) ha dimostrato, sia in vivo che in vitro, la capacità dell'acido ascorbico di inibire i processi di formazione delle nitrosamine.

La formazione intragastrica di metilnitrosourea da metilurea e nitriti, nonché di nitrosamine da amine secondarie e nitriti è stata inibita negli animali da esperimento introducendo nella dieta vitamina C sotto forma di ascorbato (19). Sia la vitamina C che la vitamina E agiscono inducendo la ossidoriduzione dei nitriti: la sola differenza è che la prima è idrosolubile mentre la seconda è liposolubile.

Sebbene non sia stata determinata la dose minima inibente di ascorbato, sembra che per ottenere un'azione efficace di inibizione della nitrosazione intragastrica siano necessari apporti quotidiani di almeno 1 grammo di vitamina C.

Il rilievo del rapporto inverso esistente tra incidenza del cancro dello stomaco e consumo quotidiano di frutta e vegetali freschi, avvalorata l'ipotesi delle nitrosamine quali agenti etiologici della neoplasia; infatti l'inibizione della formazione delle nitrosamine è dovuta agli ascorbati contenuti nella dieta.

Questo rapporto inverso è stato osservato in molti paesi quali Colombia, Giappone, USA, Scandinavia, Inghilterra e Olanda, mentre è stato trovato un rapporto diretto con l'uso di cavoli cotti; ciò appare spiegabile sia con la distruzione della vitamina C operata dalla cottura, sia considerando che il cavolo cotto è un componente della dieta delle classi sociali a basso tenore di vita, le quali presentano alte incidenze di cancro dello stomaco.

La bietta, il sedano, il rabarbaro hanno in particolare un alto contenuto di nitrati e basso di ascorbati.

Il consumo di lattuga ha mostrato un rapporto inverso con il rischio di contrarre cancro dello stomaco in Olanda, Stati Uniti, Colombia e Giappone. Questa verdura contiene quantità relativamente piccole di ascorbati ed alti contenuti di nitrati, ma presenta alte quantità di vitamina E, dato che assume particolare importanza se si considera che soggetti provenienti da un'area colombiana ad alto rischio presentano un deficit di questa vitamina (16).

Frutta e verdura possono anche fornire altre vitamine oltre alle succinate C ed E, il deficit delle quali può essere correlato con maggiore incidenza di cancro dello stomaco.

La presenza di vitamina A è stata indicata essere la causa del rapporto inverso tra il consumo di verdura ed il cancro gastrico in Giappone, mentre il deficit di vitamina A è stato correlato con l'incidenza della malattia in USA, Norvegia, Colombia e Giappone.

Il Betacarotene potrebbe rappresentare un fattore di protezione; tuttavia associazione inversa tra consumo di vitamina A o Betacarotene ed incidenza di cancro gastrico non è stata ancora dimostrata.

L'uso di sostanze antiossidanti come inibitori della oncogenesi gastrica si basa sul presupposto che tali sostanze riescano ad inattivare i prodotti cancerogeni.

Tra questi composti, la cui peculiare capacità è quella di fissare facilmente l'ossigeno, quelli più comunemente usati sono, oltre l'acido ascorbico, l'alfatocoferolo, la lecitina di soia, il butil ossi toluolo, ed il butil idrossi anisolo, che è il più frequentemente usato come additivo alimentare.

ALIMENTAZIONE E CANCRO GASTRICO IN USA E GIAPPONE

L'incidenza del cancro dello stomaco è diminuita di circa tre volte negli ultimi 40 anni negli USA; questa netta tendenza può trovare la sua giustificazione in una serie di considerazioni.

La quota di nitriti che raggiunge lo stomaco dell'americano medio è stata stimata essere oggi 1/4 di quella del 1925. Si è verificata infatti una diminuzione dell'assunzione di carni salate e conservate, preparate in casa con l'aggiunta di grandi quantità di nitriti o nitrati, mentre parallelamente negli ultimi 40 anni il consumo di sale da cucina è diminuito del 30%.

L'uso del frigorifero domestico, con la conseguente diminuzione della contaminazione batterica dei cibi, responsabile della riduzione dei nitrati in nitriti, è diventato diffusissimo, mentre la quantità di amidi nella dieta è diminuita del 30%, ed il consumo di verdura e frutta fresche o surgelate è aumentato, specie in inverno (42).

Al contrario, l'incidenza di cancro dello stomaco in Giappone continua ad essere alta, probabilmente a causa dell'elevato consumo di precursori delle nitrosamine nei cibi essiccati e salati (pesce), dell'alto contenuto di nitrati nelle verdure e nell'acqua potabile, e dell'elevato consumo di sale.

La dieta continua ad essere caratterizzata da alto contenuto di amidi e scarse proteine, mentre si deve ancora registrare il mancato uso del frigorifero tra le classi meno abbienti.

ALIMENTAZIONE E CANCRO GASTRICO IN ITALIA

Le caratteristiche epidemiologiche del cancro dello stomaco in Italia presentano alcune particolarità:

1) la mortalità rimane alta se confrontata con gli altri paesi europei (43, 44); tuttavia essa mostra una significativa tendenza al decremento percentuale nelle ultime decadi (43, 45, 46).

2) l'incidenza e la mortalità sono particolarmente elevate nell'Italia del Nord, fino a diventare la principale causa di morte per neoplasia in alcune aree ad alta incidenza (44, 47).

Le variazioni di tendenza in un breve intervallo di tempo e la peculiarità della distribuzione geografica forniscono un interessante modello di studio del carcinoma gastrico nel nostro paese, e dà la possibilità di verificare, almeno parzialmente, l'importanza dei fattori ambientali nella genesi della malattia.

Studi caso-controllo effettuati su campioni di popolazione delle aree a maggiore rischio in Italia hanno consentito di stabilire una correlazione statistica tra l'incidenza del cancro dello stomaco e l'uso abituale di alcuni cibi o micronutrienti (48, 49).

Gruppi di pazienti caratterizzati da una dieta a basso contenuto di frutta e verdura e ad alto contenuto di amidi hanno mostrato rischio di ammalarsi di carcinoma gastrico 7 volte più elevato di quelli con alimentazione abituale costituita da alto contenuto di vegetali freschi e scarse quantità di amidi. In particolare una dieta ricca di vegetali e frutta fresca è associata con ridotto rischio di cancro, mentre fonti maggiori di amidi ed in particolare di polenta sono positivamente correlati con esso.

La carne, il latte o altri cibi ricchi di proteine hanno mostrato correlazioni meno significative.

Anche l'uso di pane integrale è risultato correlato negativamente con l'incidenza di cancro, mentre il prosciutto si è dimostrato positivamente correlato al rischio solo per le varietà contenenti nitrati; quest'ultimo dato viene considerato di grande interesse e significatività (49).

Gli indici di assunzione di beta carotene e ascorbati sono risultati correlati inversamente al rischio di cancro (49).

I forti consumatori di frutta e verdura hanno presentato solo il 30% di rischio di ammalarsi di cancro dello stomaco rispetto agli scarsi consumatori: il rilievo che la diminuzione del rischio è associata all'uso abituale di vegetali crudi e di frutta fresca non conservata o liofilizzata fa supporre che il processo di cottura è in grado di alterare le proprietà inibenti la carcinogenesi delle quali sono accreditate questi alimenti. (48).

Il consumo di aglio sembra rappresentare un fattore di protezione soprattutto per i forti consumatori, come riportato da ricercatori Cinesi (50); parimenti sembra agire l'olio d'oliva, il cui effetto protettivo appare indipendente da quello dei vegetali crudi (48).

L'eccessivo uso del sale per alimenti rappresenta anche in Italia un non indifferente fattore di rischio; i pazienti che contraggono la malattia sono stati in larga parte dei forti consumatori di sale o di cibi salati.

Il rischio aumenta anche per coloro che avevano presentato una più breve durata dell'uso del frigorifero, che non avevano mai posseduto un congelatore e che comunque facevano un uso meno frequente dei cibi congelati (51).

Rischio aumentato presentano i consumatori abituali di carni e piatti freddi e di carni conservate (prosciutto cotto, salame), che in Italia vengono spesso sottoposte a trattamento di conservazione con nitrati (48, 52, 53).

Il rischio di ammalarsi di cancro dello stomaco si è rivelato alto anche nei gruppi di pazienti che facevano uso di zuppe tradizionali, classicamente preparate una o due volte alla settimana, non conservate in frigorifero e consumate dopo riscaldamento o ribollimento ripetuto. I principali componenti di queste zuppe sono risultati essere brodo, piselli, carni di maiale o di vitello, pane, granoturco, riso ed altri amidi.(48).

Infine i fumatori di sigaretta hanno mostrato un rischio solo lievemente aumentato, mentre il consumo di vino non mostra correlazioni significative.

CONCLUSIONI

Nonostante la sua elevata frequenza, il cancro dello stomaco rimane oggi una delle neoplasie meno conosciute sotto il profilo etiopatogenetico.

La situazione anatomico funzionale dell'organo, l'elevato numero di sollecitazioni ed insulti cui è sottoposto, l'infinita quantità di sostanze con cui viene in contatto per tempi più o meno lunghi e decine di altre variabili rendono estremamente difficoltoso lo studio dei fattori etiopatogenetici di questa neoplasia.

Gli studi epidemiologici condotti in diverse parti del mondo hanno posto l'accento su fattori ambientali ed alimentari come possibili agenti causali nel complesso processo della cancerogenesi del carcinoma gastrico di tipo intestinale.

Di grande interesse appaiono, oltre alla ben nota azione cancerogenetica degli idrocarburi, gli studi sul meccanismo d'azione delle nitrosamine, considerate oggi i principali imputati nella patogenesi del cancro dello stomaco.

Alla luce di quanto detto finora, si può affermare che:

1) l'assunzione di frittiture o di carni arrostiti, nonché di carne o pesce affumicati va moderata, come l'uso di alcool, fumo cibi piccanti e l'eccessivo consumo di sale;

2) è da proscrivere il mantenimento di cibi a temperatura ambiente per lunghi periodi, mentre è opportuno adottare una dieta equilibrata nella sua composizione, che non sia cioè troppo ricca di amidi né composta da eccessiva quantità di proteine, ma che contenga tutte le componenti basi degli alimenti in misura bilanciata;

3) l'assunzione quotidiana di adeguate quantità di vegetali specie verdura e frutta fresche, ricche di vitamina C, A, E è vivamente raccomandabile, visto il loro indiscusso valore come fattori di protezione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cohen LA: *Dieta e cancro*. Le Scienze 233 (XL):15, 1988.
- 2) Amadori D: *Il carcinoma dello stomaco*. In "I Tumori maligni in Romagna", Maggioli Ed., pp 37, Rimini, 1985.
- 3) Nathaniil M: *High incidence of gastric carcinoma in a coal mining region*. Cancer 29:733, 1972.
- 4) Melville R: *Gastric cancer in a coal mining region*. Cancer 41:2355, 1978.
- 5) Davies JM: *Stomach cancer mortality in Worksop and other Nottinghamshire mining towns*. Br J Cancer 41:438, 1980.
- 6) Monson RR: *Cancer mortality and morbidity among rubber workers*. J Nat Cancer Inst 61:1047, 1978.
- 7) Correa P: *Clinical implications of recent in gastric cancer pathology and epidemiology*. Semin Oncol 12:2, 1985.
- 8) Weisburger JH: *Dietary factors and the etiology of gastric cancer*. Cancer Res 35:3469, 1975.
- 9) Stemmermann GN, Mower H, Price S et al: *Mutagens in extracts of gastric mucosa*. In "Gastrointestinal cancer, Endogenous factors" Bruc R, Correa P, Lipkin M, Tannenbaum S R, Wilkins T Eds, Banbury Rep. 7:175, 1981.
- 10) Mirvish SS: *The etiology of gastric cancer. Intragastric nitrosamide formation and other theories*. JNCI 71:631, 1983.
- 11) Ruddell WSJ: *Gastric juice nitrite. A risk factor for gastric cancer in pernicious anemia*. Lancet 1:1037, 1976.
- 12) Schrupf E: *Mucosal changes in the gastric stump 20 - 25 years after partial gastrectomy*. Lancet II:467, 1977.
- 13) Muscroft TJ: *Cimetidine is unlikely to increase formation of intragastric N-Nitroso compounds in patients taking a normal diet*. Lancet 1:408, 1981.
- 14) Reed PI: *Effect of cimetidine on gastric juice N-Nitrosamine concentration*. Lancet 11:553, 1981.
- 15) Schlag P: *Are nitrite and N-Nitroso compounds in gastric juice risk factors for carcinoma in the operated stomach?* Lancet 1:727, 1980.
- 16) Cuello C, Correa P, Haenszel W et al: *Gastric cancer in Colombia: cancer risk and suspected environmental agents*. J Nat Cancer Inst 57:1015, 1976.
- 17) Sirtori C: *Biologia del cancro gastrico*. Gazz San 9:446, 1968
- 18) Tannenbaum SR: *Nitrosamine formation in human saliva*. J Nat Cancer Inst 60:251, 1978.
- 19) Fayenz S: *I fattori alimentari nella genesi del cancro gastrico*. Min Dietol Gastroenterol 31:689, 1985.
- 20) Hilker DM: *Carcinogens occurring naturally in food*. Nutr Cancer 2:217, 1981.
- 21) Higginson J: *Etiological factors in gastrointestinal cancer in man*. J Natl Cancer Inst 37:527, 1966.

- 22) Marquardt H: *On the etiology of gastric cancer: autogenecity of food extracts after incubation with nitrite*. Food Cosmet Toxicol 15:97, 1977.
- 23) Terracini B: *I fattori causali dei tumori umani*. Oncol Clin 1:23, 1974.
- 24) Mirvish SS, Ghadirian P, Wallcove L et al: *Fecal excretion and distribution in the gastrointestinal tract of benzopyrene and 3-methylcholantrene administered orally to hamsters*. Cancer Res 41:2289, 1981.
- 25) Thorsteinsson T: *Polycyclic hydrocarbons in commercially and home smoked food in Iceland*. Cancer 232:455, 1969.
- 26) Cutler MG, Scheinoder R: *Sensitivity of feeding tests in detecting carcinogenic properties in chemicals: examination of 7-12 dimethylbenzanthracene and oxidized linoleate*. Food Cosmet Toxicol 11:443, 1973.
- 27) Finsterer H: *Malignant degeneration of gastric ulcer*. Proc Roy Soc Med 3:183, 1939.
- 28) Rocchi P: *Cancerogeni e alimentazione*. Agg Med 3:286, 1983.
- 29) Rovelstad RA: *The incompetent pyloric sphincter. Bile and mucosal ulceration*. J Dig Dis 21:165, 1976.
- 30) Davenport HV: *Effects of lysolecithin, digitonin and phospholipase A upon the dog's gastric barrier*. Gastroenterology 59:505, 1970.
- 31) Hill M: *Bacteria, nitrosamines and cancer of the stomach*. Br J Cancer 28:526, 1973.
- 32) Giolitti G: *Le micotossine*. L'Inform Alim 6:2, 1982.
- 33) Cerutti L: *Manuale dei tossici ed additivi negli alimenti*. Etas Spa 31, 1981.
- 34) Bennet JW: *Mycotoxins. Their biosynthesis in fungi*. J Food Protect 42:805, 1979.
- 35) Carini L: *Muffe e micotossine*. Simposio Soc Ital Microbiol Appl 42:1977.
- 37) Terris M: *Decline in mortality from gastric cancer in native born and foreign born residents of N.Y. city*. J Natl Cancer Inst 32:155, 1963.
- 38) Graham S: *Hypotheses regarding caloric intake in cancer development*. Cancer 58:1814, 1986.
- 39) Oiso T: *Incidence of stomach cancer and its relation to dietary habits and nutrition in Japan between 1900 and 1975*. Cancer Res 35:2354, 1975.
- 40) Joossens JW, Geboers J: *Nutrition and gastric cancer*. Nutr canc 2:250, 1981.
- 41) Mirvish SS: *Effects of vitamin C and E on N-Nitroso compounds formation, carcinogenesis and cancer*. Cancer 58 (15 suppl):1842, 1986.
- 42) Graham S, Haughey B, Marshall J et al: *Diet in the epidemiology of gastric cancer*. Nutr. Cancer 13(1,2):19, 1990.
- 43) Campbell H: *Cancer mortality in Europe. Site-specific patterns and trends 1955 to 1974*. World Hlth Stat Quart 33:4, 1983.
- 44) Cislaghi C, Decarli A, La Vecchia C et al: *Data, statistics and maps on cancer mortality, Italy 1975/77*. Pitagora, Bologna, 1986.
- 45) Decarli A, La Vecchia C: *Cancer mortality in Italy, 1955-78*. Tumori, 70 suppl:579, 1984.
- 46) Howson C P, Hiyama T, Wynder EL: *The decline of gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph*. Epidem Rev 8:1, 1986.
- 47) Decarli A, La Vecchia C, Cislighi C et al: *Descriptive epidemiology of gastric cancer in Italy*. Cancer 58:2560, 1986.
- 48) Buiatti E, Palli D, Decarli A et al: *A case-control study of gastric cancer and diet in Italy*. Int J Cancer 44:611, 1989.
- 49) La Vecchia C, Negri E, Decarli A et al: *A case-control study of diet and gastric cancer in northern Italy*. Int J Cancer 40:484, 1987.
- 50) You WC, Blot WJ, Chang YS et al: *Allium vegetables and reduced risk of stomach cancer*. J Nat Cancer Inst 81:162, 1989.
- 51) You WC, Blot WJ, Chang YS: *Diet and high risk of stomach cancer in Shandong, China*. Cancer Res 48:162, 1988.
- 52) Nomura A: *Stomach*. In "Cancer epidemiology and prevention", Schottenfeld D and Fraumeni J Eds, Saunders, Philadelphia, pp. 624, 1982.
- 53) Risch HA, Jain M, Choi NW et al: *Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach*. Am. J Epidemiol 122:947, 1985.

CAPITOLO 3

STORIA NATURALE

La storia naturale del carcinoma gastrico presenta ancora oggi molti punti oscuri.

Le sue fasi tardive sono state più precisamente delineate grazie ai progressi fatti registrare nel campo della diagnostica invasiva e non invasiva, dei biomarcatori, dei moderni fattori prognostici.

Anche il comportamento biologico dell'early gastric cancer è oggi più chiaro; cancro mucoso o sottomucoso, direttamente conseguente in buona parte dei casi dalla displasia severa, considerato avere una duplice valenza biologica: in alcuni casi infatti si tratterebbe di una neoplasia gastrica "classica" scoperta nella sua fase più precoce, in altri come espressione di un particolare genotipo neoplastico a velocità di duplicazione molto lenta, con scarsa tendenza all'invasione linfatica o vascolare (1).

Molto poco invece si conosce sulle fasi più precoci della storia naturale della neoplasia, sulle varie tappe della cancerogenesi e della istogenesi: qualche informazione viene fornita dai rari studi sui "minute gastric cancers" che consentono di ricostruire alcune fasi della trasformazione della cellula da normale a patologica.

In questi ultimi anni tuttavia si sta assistendo ad una grande rivisitazione della storia naturale del cancro dello stomaco, derivante dalla constatazione che i due tipi istologici principali, quelli che Lauren definisce intestinale e diffuso, presentano comportamenti epidemiologici e biologici molto diversi tra loro (2).

Il carcinoma intestinale ha il suo picco di maggiore incidenza nei maschi al di sopra di 60 anni e risulta assai frequente nelle popolazioni con alta incidenza di cancro dello stomaco, ragione per cui è stato definito EPIDEMICO. È quasi sempre associato a condizioni e lesioni precancerose alle quali è spesso riconducibile e la sua genesi appare fortemente condizionata da fattori ambientali che agiscono per lo più nelle prime età della vita. Gli individui ad alto rischio di contrarre un carcinoma di tipo intestinale nascono e vivono in aree ad alta incidenza di cancro dello stomaco; se migrano in aree a bassa incidenza, il rischio di ammalarsi è correlato alla quantità di tempo trascorso nelle aree ad alta incidenza durante l'infanzia e l'adolescenza.

Il carcinoma di tipo diffuso mostra uguale frequenza nei due sessi con picco di incidenza in età più giovane rispetto al precedente; nella maggior parte dei casi non è dimostrabile alcun rapporto con condizioni e lesioni precancerose; non sembra condizionato da fattori ambientali, tanto che, se visto in termini assoluti, non presenta frequenza maggiore nei paesi ad incidenza più alta di carcinoma gastrico. Il tipo diffuso presenta un'incidenza piuttosto omogenea in molte popolazioni, e per questa ragione è stato definito "ENDEMICO". Le sue caratteristiche hanno fatto formulare l'ipotesi di una sua trasmissione per via genetica: tuttavia il ruolo di fattori ambientali non può essere completamente escluso (3).

È importante notare che il decremento di incidenza che il carcinoma gastrico ha fatto registrare ovunque nel mondo nelle ultime decadi può essere essenzialmente ricondotto al tipo intestinale (4) e, solo in misura molto più limitata, a diminuzione del tipo diffuso.

Alle differenti caratteristiche epidemiologiche corrispondono differenti comportamenti biologici e delle modalità di accrescimento e diffusione, riportabili a differenti espressioni di un unico fattore: la forza di coesione intercellulare (3, 5, 6).

Quando questa è presente e valida, le cellule neoplastiche aderiscono le une alle altre a formare strutture organizzate di tipo ghiandolare, configurando l'istotipo intestinale.

Al contrario, nel carcinoma di tipo diffuso, le forze di coesione intercellulari sono assai deboli e si assiste a rapida diffusione della neoplasia con infiltrazione ed ispessimento delle strutture intramurali.

Ming (7) ritiene che la presenza o meno della forza di coesione intercellulare non incida sulla determinazione del tipo istologico, ma soltanto sulle modalità di diffusione del tumore: quando questa è presente in maniera efficace, ne risulta una massa neoplastica con caratteristiche espansive, mentre la sua perdita dà luogo ad una neoplasia caratterizzata da tendenza all'infiltrazione, con margini scarsamente definiti. L'istotipo intestinale di Lauren viene così ribattezzato "carcinoma a crescita espansiva" e quello diffuso "carcinoma a crescita infiltrativa".

Anche secondo Fiocca (8) le diversità di comportamento biologico non risiederebbero nelle differenze citologiche tra i due tipi di neoplasia, in quanto in entrambe sono presenti, anche se in misura variabile, i quattro fondamentali tipi cellulari individuati da questo Autore (vedi cap. 5): piuttosto, ciascuno di questi stipiti cellulari sarebbe in grado di esprimere due fenotipi, uno con tendenza all'aggregazione ed alla formazione di strutture ghiandolari, dovuto alla capacità di sviluppare giunzioni intercellulari e di produrre membrane basali ed interazioni con il tessuto connettivo circostante, l'altro in cui questa capacità viene inibita.

La perdita della capacità di aggregazione e di forza di coesione cellulare non va considerata come un segno di scarsa differenziazione delle cellule neoplastiche; infatti un gran numero di cellule muco producenti presenti nel

carcinoma diffuso mostra una notevole differenziazione lungo le linee cellulari caliciforme, foveolare o mucopetosa (vedi cap. 5). Di conseguenza il termine di carcinoma diffuso non dovrebbe essere sinonimo di "carcinoma indifferenziato" bensì di "carcinoma non strutturato".

CANCEROGENESI

Vi sono a tutt'oggi due teorie principali proponenti due modelli di cancerogenesi (9):

1) Sintesi intraluminale dei cancerogeni

È la teoria classica che prevede la sintesi dei cancerogeni all'interno della cavità gastrica, attraverso reazioni di nitrosazione indotte dall'alto contenuto di nitriti del succo gastrico. Sono di recente stati identificati dei potenti mutageni, i nitrosoindoli, derivanti da reazioni di nitrosazione di precursori contenuti nelle fave; questi composti si sono dimostrati in grado di agire sia come iniziatori, inducendo alterazioni nei cromatidi con meccanismo genotossico, sia come promotori, favorendo la sintesi dell'ornitina-decarbossilasi e inibendo le comunicazioni intercellulari (10). Le reazioni di nitrosazione che portano alla formazione di nitrosamine, sono favorite dalla crescita di batteri anaerobi che frequentemente colonizzano lo stomaco sede di metaplasia intestinale.

2) Carcinogenesi intramucosa

Nitroso composti furono rinvenuti in omogenati di biopsie antrali sede di metaplasia intestinale, con diverse evidenze che la reazione di nitrosazione era avvenuta all'interno delle cellule della mucosa e non nel lume del viscere; inoltre la reazione era stimolata da lipopolisaccaridi di provenienza batterica (11).

Componenti cellulari di infiltrati infiammatori, in particolare macrofagi attivati e leucociti polimorfonucleati, sono direttamente interessati in questa reazione attraverso una via biochimica in cui viene prodotto NO, dimostratosi in grado di indurre mutazioni in cellule umane attraverso alterazioni del gene soppressore p53.

Il punto di partenza nella carcinogenesi gastrica è ritenuto essere uno stato di gastrite superficiale causato dai maggiori agenti etiologici noti, e precisamente l'eccesso di sale nella dieta associata alla carenza di acido ascorbico e carotenoidi; a questi se ne è aggiunto un quarto di recente, l'infezione da *Helicobacter pylori*, molto frequentemente associata a gastrite cronica. Numerose evidenze ne sottolineano il ruolo come agente causale, la più importante delle quali consiste nella scomparsa della reazione infiammatoria dopo l'eliminazione dei batteri con trattamento antibiotico (12). Si sospetta quindi che l'*Helicobacter* sia responsabile della gastrite superficiale che rappresenta il primo anello della catena cancerogenetica. In effetti, l'associazione tra HP e carcinoma gastrico è stata dimostrata in molti studi eseguiti su neoplasie in fase avanzata (13, 14); il rischio di insorgenza del tumore attribuibile all'HP è stato approssimativamente stimato intorno al 60% (15).

Craanen e coll., in uno studio sulla mucosa gastrica prelevata da early gastric cancers, hanno recentemente messo in relazione la presenza di HP con l'istotipo della neoplasia (16): l'attesa associazione tra HP e carcinoma di tipo intestinale non si è verificata e la prevalenza di HP non ha mostrato differenze significative tra i due istotipi. Tuttavia, la metaplasia intestinale era presente con maggiore frequenza nei pazienti con gastrite HP-positiva, come già messo in evidenza da altri studi precedenti (17).

L'*Helicobacter* sembra dunque avere un ruolo importante nella induzione della metaplasia intestinale, probabilmente inducendo uno stato iperproliferativo sulla mucosa flogosata. In realtà, gli effetti dell'*Helicobacter* sul microambiente della cavità gastrica e sulla mucosa non sono ancora sufficientemente chiariti: un aumento della replicazione cellulare ed un costante richiamo per i polimorfonucleati sono comunque eventi con un sospetto potenziale cancerogeno.

Questo stadio è completamente reversibile e non associato con un aumentato rischio di neoplasia.

Perché questo si instauri, è richiesta la comparsa dell'atrofia, che può derivare da differenti meccanismi (autoimmune, reflusso duodenogastrico, dieta). Ne risulta ipocloridria e conseguente iperproliferazione intraluminale di flora batterica. Alcuni di questi batteri sono capaci di convertire i nitrati contenuti nei cibi in nitriti che, a loro volta, reagendo con vari substrati (cibi, farmaci, acidi biliari) possono formare nitroso composti con

azione cancerogena che si esplica con la comparsa della metaplasia, dapprima intestinale e poi colica, della displasia nelle sue gradazioni di lieve, moderata e severa e infine con l'avvento del carcinoma gastrico precoce in fase mucosa.

La sequenza atrofia-metaplasia intestinale-displasia- carcinoma di tipo intestinale è ormai quasi universalmente accettata (9), anche se non è noto da quale fattore essa venga modulata e non sempre sia dimostrabile questo ordinato succedersi di avvenimenti. In alcuni casi una delle condizioni suddescritte può rimanere stabile per molti anni senza mostrare alcuna tendenza alla progressione o alla trasformazione nella lesione ad essa ipoteticamente successiva; è infatti possibile che il cancro possa svilupparsi direttamente dall'epitelio atrofico in assenza di metaplasia o displasia.

ISTOGENESI

La sequenza delle variazioni istologiche attraverso le quali si sviluppa il carcinoma gastrico è estremamente complessa; le uniche informazioni attendibili provengono dai pochi studi esistenti sui "minute cancers", carcinomi gastrici diagnosticati in fase precocissima e molto rari proprio in quanto tali.

Le conoscenze attuali sui precursori del carcinoma di tipo intestinale-espansivo consentono di ricostruirne l'istogenesi che conferma nella maggior parte dei casi la sequenza atrofia-metaplasia-displasia-neoplasia.

Per quanto concerne il carcinoma diffuso-infiltrativo, sono stati fatti vari tentativi di verificarne i precursori (displasia globoide, distorsioni citoarchiteturali) (18, 19), ma non si è in possesso di dati certi; di fatto le conoscenze attuali sulla istogenesi del carcinoma di tipo diffuso sono scarsissime. Questo dato deve far molto riflettere, sia perché questo tipo di neoplasia è quello a prognosi peggiore, sia perché esso si avvia a diventare, dato il trend negativo dell'istotipo intestinale, la forma ad incidenza più frequente.

Descriveremo ora le modificazioni istologiche e strutturali che portano alla formazione del carcinoma intestinale passando attraverso i processi di metaplasia e displasia.

a) Metaplasia

Nelle normali ghiandole gastriche mucose il compartimento cellulare proliferativo è situato nella regione del colletto, appena al di sotto della superficie delle foveole (20). I cambiamenti metaplasici più precoci si verificano in questa zona: cellule con orletto a spazzola e cellule globoidi sostituiscono le cellule colonnari della mucosa istmica normale e si estendono verso l'alto fino a raggiungere l'orifizio ghiandolare nella fovea alla superficie mucosa; i medesimi fenomeni metaplasici si estendono dapprima alle cellule della base e progressivamente a tutte le altre cellule della ghiandola provocandone l'iperplasia; le ghiandole si allungano verso l'alto, e ciascun singolo tubulo tende a sboccare separatamente sulla superficie mucosa., contrariamente a quanto accade nelle cripte normali in cui tre o quattro tubuli sboccano insieme nella medesima foveola (Fig. 1).

La sostituzione del normale epitelio gastrico con cellule di tipo intestinale è così accompagnata dall'espansione del compartimento proliferativo che occupa la gran parte delle cripte, con il risultato che la proliferazione cellulare aumenta (21).

La metaplasia intestinale è però un reperto abbastanza frequente nella mucosa gastrica (in Scandinavia è stato riportato nel 50% della popolazione oltre i 50 anni); di conseguenza sono stati fatti molti tentativi per identificarne un sottogruppo verosimilmente associato alla displasia e quindi al cancro. L'esame delle mucine delle cripte della mucosa gastrica metaplasica ha dimostrato che, quando le cellule colonnari delle cripte contengono solfomucine (metaplasia colica o di tipo IIB) le correlazioni con la displasia si fanno più stringenti (22). Questo è stato confermato da altri ricercatori che in più sottolineano come il marker specifico dell'epitelio instabile sia rappresentato dal contenuto in solfomucine delle cellule colonnari piuttosto che da quello delle cellule globoidi (23).

Fiocca (8) fa rilevare che nei carcinomi avanzati esiste un generalizzato aumento delle cellule mucopeptiche ed una diminuzione delle cellule foveolari, se paragonati ai carcinomi intramucosi più precoci.

Dal momento che il destino delle cellule mucopetliche normali è di migrare verso la profondità della mucosa, mentre quello delle cellule foveolari è di spostarsi verso la superficie delle foveole, ne deriva una possibile spiegazione della forte carica invasiva dei carcinomi avanzati.

b) Displasia

Poche informazioni sono disponibili su come si instaura e si sviluppa la displasia e quale sia il ruolo dei fattori cancerogeni in questo processo; tuttavia, qualsiasi sia lo stimolo agente sulle cellule epiteliali delle cripte, è verosimile che l'induzione al cambiamento in senso neoplastico sia incrementata dallo stato iperproliferativo indotto dalla metaplasia intestinale (24).

La formazione di papille e di cisti alla base delle cripte rappresenta probabilmente il primo passo sulla via dello sviluppo dell'adenocarcinoma di tipo intestinale che si verifica nell'epitelio ghiandolare metaplasico (25). Istologicamente la displasia è per lo più di tipo adenomatoso, caratterizzata da tubuli strettamente addossati, con alte cellule epiteliali e nuclei affollati, allungati e ipercromici. Il più delle volte gli strati di ghiandole displasiche configurano lesioni mucose di tipo piatto o depresso; quando le ghiandole displasiche sono particolarmente numerose, esse protrudono verso il lume formando polipi adenomatosi. Il processo base della displasia è comunque identico nelle lesioni piatte e nelle polipoidi; in entrambi i casi aree di metaplasia colica sono presenti nelle adiacenze delle ghiandole displasiche.

Il potenziale maligno della displasia sembra aumentare con la gravità della displasia stessa, che è ritenuta una lesione dinamica con caratteristiche evolutive dai gradi lievi a quelli più severi (26).

La displasia può regredire in buona percentuale dei casi, rimanere imm modificata per lungo tempo o evolvere verso gradi più severi aumentando la possibilità di degenerazione in senso neoplastico.

Grundmann e Schlake (27) hanno suggerito che la displasia confinata all'epitelio foveolare nella mucosa non metaplasica può progredire a carcinoma di tipo diffuso.; questa ipotesi non è provata, ma è supportata dalle osservazioni che il carcinoma diffuso tende a svilupparsi a livello del colletto dei tubuli ghiandolari.

c) Neoplasia

Solo occasionalmente preceduta da un adenoma (28, 29), la neoplasia si sviluppa simultaneamente in un ampio numero di ghiandole su un'area molto vasta. L'adenocarcinoma può essere molto grande, coinvolgendo fino a 100 cm cubici di superficie mucosa, senza che ci sia una vera diffusione attraverso la parete (30); possono coesistere tipi istologici diversi in aree limitrofe (8). Sono stati inoltre riportati adenocarcinomi multipli, apparentemente sincroni (31).

Il *primum movens* nell'istogenesi del carcinoma gastrico risiede nella zona proliferativa delle ghiandole gastriche, situata nel colletto, nella quale avvengono i primi mutamenti metaplasici e displasici: tuttavia molto rimane da chiarire su quanto accade nelle ghiandole gastriche quando la lesione neoplastica si instaura e sulle sue modalità di proliferazione e diffusione agli stadi iniziali.

Lo sviluppo della neoplasia e la precoce invasione della mucosa e della lamina propria sono strettamente legati principalmente a due fenomeni:

a) l'atrofia ghiandolare, sempre presente in modo più o meno pronunciato;

b) le alterazioni delle cellule della zona proliferativa indotte dalla metaplasia intestinale, con notevoli alterazioni dell'organizzazione citoarchitettica delle ghiandole gastriche.

Sviluppo del carcinoma intestinale-espansivo

La neoplasia si sviluppa in ghiandole gastriche con marcati segni di atrofia e soprattutto di metaplasia intestinale; le ghiandole sono allungate, circonvolute e mostrano i segni dell'iperplasia da aumentata proliferazione cellulare.

La zona proliferativa è visibilmente espansa, nelle fasi precoci verso la base della ghiandola, successivamente ad interessarla completamente.

I segni più precoci dell'infiltrazione si riscontrano di solito a partire dalla zona proliferativa, trasferitasi nel frattempo alla base della ghiandola a causa dell'iperplasia: piccoli aggregati cellulari si costituiscono via via in digitazioni di tessuto neoplastico simil ghiandolare di forma irregolare, che si estendono all'esterno della ghiandola, infiltrando lo stroma, le ghiandole vicine, la lamina propria. Sono presenti segni di differenziazione anomala e numerose mitosi: le ghiandole tendono a divenire ancora più circonvolute con abnormi anastomosi tra loro. L'infiltrazione della membrana basale segna il passaggio tra il carcinoma preinvasivo ed il carcinoma intramucoso (32): questa avviene con modalità tipiche per ciascun istotipo, in questo caso con ispessimento, discontinuità e frammentazione della membrana che risulta però il più delle volte ben riconoscibile.

Particolare comportamento biologico mostrano (33) alcuni tumori a crescita espansiva, di solito ulcerati e nettamente demarcati dai tessuti circostanti, caratterizzati da un denso infiltrato infiammatorio stromale. Linfociti e plasmacellule sono maggiormente rappresentati con occasionale formazione di follicoli linfatici e centri germinativi che possono coprire nidi di cellule neoplastiche. La prognosi particolarmente favorevole di questi pazienti può essere ascritta ad una particolare forma di neoplasia a malignità attenuata o a reazione immunitaria dell'ospite.

Sviluppo del carcinoma indifferenziato

Anche in questo caso la neoplasia si sviluppa nella zona proliferativa che però tende a rimanere nell'istmo, in quanto non è presente la metaplasia intestinale e l'iperplasia dell'epitelio rigenerativo di cui essa è responsabile. L'espansione che anche in questo caso si verifica nella zona proliferativa porta ad una irregolare dilatazione ghiandolare con tendenza delle ghiandole stesse ad anastomizzarsi tra loro: si assiste in alcuni casi (32) alla comparsa di una rete costituita da ramificazioni e anastomosi tra ghiandole nelle quali sono presenti aggregati di cellule contenenti abbondante mucina, cellule globoidi, un gran numero di cellule indifferenziate attivamente proliferanti, infiltrati di tipo trabecolare. Sono presenti cellule con ampi nuclei, figure mitotiche prominenti ed aggregati di cellule chiare, tutti aspetti compatibili con la displasia (34, 35). I quadri appena descritti possono configurare sia la lesione precancerosa che il carcinoma pre invasivo; in altre parole, è verosimile che l'azione dei fattori di promozione in questa fase possa condurre rapidamente al carcinoma invasivo. Le cellule neoplastiche infiltrano lo stroma crescendo in forma trabecolare, partendo dalle ghiandole e mostrando segni di differenziazione anomala o di cancro preinvasivo e successivamente sviluppo di carcinoma intramucoso.

Contemporaneamente si assiste alla comparsa delle cellule ad anello con castone, che sembrano maturare dentro il lume ghiandolare fino a che è presente mucina, per poi gemmare successivamente nel tessuto interstiziale come se fossero spinte fuori della ghiandola, ad infiltrare precocemente ed assai rapidamente la membrana basale e la tonaca sottomucosa. Anche in questo caso le modalità di infiltrazione della membrana basale sono tipiche in quanto questa viene invasa in modo precoce e massivo e risulta, nella maggior parte dei casi, impossibile da riconoscere.

* * *

Le cellule neoplastiche che si sviluppano nell'epitelio delle cripte tendono a migrare in superficie e può passare molto tempo prima che esse trovino un punto d'appoggio e attecchiscano. Anche quando si sviluppa il cancro, è stato calcolato da tempi di raddoppiamento noti, che esso può impiegare fino a sei anni per diventare un tumore di alcuni mm.; è stato infatti stimato che il tempo di raddoppiamento dell'EGC varia da 555 a 3076 giorni (36). Quando il tumore comincia ad avanzare nella parete dello stomaco si assiste ad un aumento della velocità di crescita fino a 30 volte, mentre il tempo di raddoppiamento delle metastasi quando queste si verificano, è solo di 17-90 gg. Il lento inizio e la progressiva accelerazione nella velocità di crescita del carcinoma gastrico rappresenta un fattore di grande importanza nella sua programmazione terapeutica.

Modalità di diffusione

Una volta instauratosi, l'Early Gastric Cancer tende a diffondersi nella lamina propria, ad infiltrare la muscolaris mucosae, la sottomucosa ed i vari strati della parete gastrica, diventando un carcinoma avanzato.

L'invasione linfatica è precoce, come dimostra l'elevato numero di pazienti con metastasi linfonodali all'atto dell'intervento chirurgico: la particolare distribuzione dei vasi linfatici nella sottomucosa conferisce a quest'ultima grande importanza nella dinamica della diffusione della neoplasia.

Vari studi di microscopia ottica ed elettronica, corredati da esami immunoistochimici (37, 38) hanno consentito di ricostruire una fedele anatomia dei linfatici nelle tonache di rivestimento dello stomaco.

Nella mucosa normale i vasi linfatici formano un ricco plesso situato appena al di sopra della muscolaris mucosae, all'interno e al di sotto di essa: si ritrovano infatti spesso in vicinanza delle ghiandole gastriche più profonde e non si estendono al di sopra del terzo inferiore di esse; sono infatti completamente assenti nel terzo medio e superiore della mucosa normale.

Nella gastrite atrofica la mucosa diminuisce notevolmente in altezza: si assiste a diminuzione del numero delle ghiandole e a notevole espansione della lamina propria. La mucosa può diventare così sottile che la base delle ghiandole poggia direttamente sulla muscolaris mucosae (38).

Di conseguenza anche la distribuzione dei linfatici cambia notevolmente: essi non si trovano più raccolti esclusivamente in un plesso associato alla muscolaris mucosae, ma penetrano fino al terzo superiore della lamina propria. Questo dà ragione della possibilità del cancro intramucoso di dare metastasi linfonodali.

Nei carcinomi di tipo intestinale-espansivo che insorgono su mucosa atrofica, la zona proliferativa viene a trovarsi a stretto contatto con i capillari linfatici; nelle forme ulcerate sono stati osservati fenomeni di stasi linfatica nel tessuto circostante con capillari linfatici notevolmente dilatati, mentre le forme depresse tendono ad infiltrare e distruggere precocemente la muscolaris mucosae, consentendo alle cellule neoplastiche di penetrare nei linfatici ad essa associati.

La ricca rete linfatica sottomucosa spiega la diffusione preferenziale delle cellule neoplastiche per questa via, anche se il tumore può diffondere anche attraverso le tonache muscolari o nella rete linfatica sottosierosa.

L'infiltrazione del duodeno avviene soprattutto attraverso la tonaca muscolare per infiltrazione diretta e attraverso i linfatici sottosierosi; al contrario la diffusione all'esofago è quasi esclusivamente dovuta a permeazione dei linfatici sottomucosi e può avvenire anche con mucosa sovrastante sana, dando luogo al fenomeno delle "skip lesions" ascendenti.

Le neoplasie a localizzazione prossimale mostrano più alta frequenza di linfonodi positivi soprattutto nella regione perigastrica superiore, con bassa incidenza di metastasi piloriche; i tumori a localizzazione distale danno al contrario una bassa incidenza di metastasi linfonodali nella regione paracardiale e pancreatico lienale.

La diffusione per via ematica è frequente: metastasi ematogene a distanza si possono verificare nel fegato, nei polmoni e, in misura minore, nelle ossa e nel midollo osseo.

I capillari sanguigni sono infatti presenti a tutti i livelli, nella lamina propria della mucosa e nella sottomucosa; in particolare, i livelli superiori della lamina propria contengono una fitta rete di capillari localizzati in tutta prossimità della membrana basale delle ghiandole mucose dell'epitelio.

Frequenti sono le metastasi per via celomatica, soprattutto nei tumori affioranti alla superficie del viscere, a tutta la sierosa peritoneale e alle ovaie.

Il tumore infine può estendersi per contiguità alla superficie anteriore del pancreas (soprattutto nei tumori del terzo medio dello stomaco), al mesocolon trasverso, al lobo sinistro del fegato.

La percentuale di pazienti che guariscono dopo terapia chirurgica è bassa e la malattia può recidivare in sedi uniche o multiple, locoregionali o sistemiche.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Inokuchi K: *Early gastric cancer viewed from its growth patterns*. Surg Annu. 68:391,1985

- 2) Hermanek P: *Gastric carcinoma. Precancerous conditions and lesions. classification and prognosis.* in "Gastric carcinoma. Classification, Diagnosis and Therapy", Hotz J., Meyer H J, Schmoll H J Eds, Springer Verlag Berlin, pag. 16, 1989.
- 3) Correa P: *Prospects for early detection of gastric cancer and precancerous lesions.* in "New trends in gastric cancer", Reed P, Carboni M, Johnston B, Guadagni S Eds, Kluwer Academic Publishers Dordrecht, pag. 55, 1990.
- 4) Munoz N, Connelly R: *Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in the United States.* Int J cancer 8:158, 1971.
- 5) Grabiec J, Owen DA: *Carcinoma of the stomach in young persons.* Cancer 56: 388, 1985
- 6) Lauren PA, Nevalainen TJ: *Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma.* Cancer 71 (10): 2926, 1993.
- 7) Ming SC: *Gastric carcinoma. A pathobiological classification.* Cancer 39: 2475, 1977.
- 8) Fiocca R, Villani L, Tenti P et al: *Characterization of four main cell types in gastric cancer: foveolar, mucopeptic, intestinal columnar and goblet cells.* Path Res Pract. 182: 308, 1987.
- 9) Correa P.: *Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process.* Cancer Research 52: 6735, 1992.
- 10) Tiednik HGM, De Haan JHJ, Koeman JH: *In vitro testing and carcinogenic potential of several nitrosated indole compounds.* Cell Biol Toxicol 7:371, 1991.
- 11) Stemmermann GN, Mower H, Price S: *Mutagens in extracts of gastric mucosa.* in "Gastrointestinal cancer. Endogenous factors" Bruc R, Correa P, Lipkin M, tannenbaum S R, Wilkins T Eds, Rep, Banbury, 7:175, 1981.
- 12) Blaser MJ: *Hypothesis on the pathogenesis and natural history of helicobacter pylori-induced inflammation.* Gastroenterology 102:1720, 1992.
- 13) Loffeld RJLF, Willems I, Flendrig JA, Arends JW: *Helicobacter pylori and gastric carcinoma.* Histopathology 17:537, 1990.
- 14) Wee A, Kang JY, Teh M: *Helicobacter pylori and gastric cancer: correlation with gastritis, intestinal metaplasia and tumor histology.* Gut 33:1029, 1992.
- 15) Parsonnet J, Friedman JD, Vandersteen P et al.: *Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma.* N Engl J Med 325:1127, 1991.
- 16) Craanen ME, Blok P, Dekker W, Tytgat GNJ: *Helicobacter pylori and early gastric cancer.* Gut 35:1372, 1994.
- 17) Rugge M, Mario di F, Cassaro M, et al.: *Pathology of the gastric antrum and body associated with Helicobacter pylori infection in non-ulcerous patients: is the bacterium a promoter of intestinal metaplasia?* Histopathology 22:9, 1993.
- 18) Ghandur-Mnaymneh L, Paz J, Roldan E et al: *Dysplasia of nonmetaplastic gastric mucosa.* Am J Surg Pathol 12:96, 1988.
- 19) Borcherd F, Mittelstaedt A, Stuv G: *Resektionsmagen und klassifikations probleme verschiedemer dysplasienformen.* Vercht. Dt. path. Ges 63:250, 1979
- 20) Helander HF: *The cells of the gastric mucosa.* International Review of cytology 70: 217, 1981.
- 21) Deshner EE, Lipkin N: *Proliferation and defferentiation of gastrintestinal cells in health and disease.* In "Gastrointestinal cancer", Lipkin M, Good R Eds. Plenum, New York, pag. 3, 1978.
- 22) Jass JR, Filipe MA: *Variant of intestinal metaplasia associated with gastric cancer: a histochemical study.* Histopathology 3: 191, 1979.
- 23) Rothery GA, Day DW: *Intestinal metaplasia in endoscopic biopsy specimens of gastric mucosa.* J Clin Pathol 38: 613, 1985.
- 24) Williamson RCN: *Hyperplasia and neoplasia of the intestinal tract.* Annals of the Royal College of Surgeons of England 61: 341, 1979.
- 25) Fujita S: *Kinetics of cancer cell proliferation and cancer growth.* In "modern biological sciences", Sugimura J, Yamamura Y Eds. Iwanani, Tokyo, vol 15, pag. 248, 1970.
- 26) Bigotti A, Sciarretta F, Bigotti G: *Anatomia ed istologia patologica.* In "I tumori dello Stomaco", M. Lopez Ed., SEU Roma, pag. 15, 1989.
- 27) Grundmann E, Schlake P: *Histology of possible precancerous stages in the stomach.* In "Gastric cancer", Herfarth C and Schlag O Eds, Springer Verlag Berlin, pag. 71, 1979.
- 28) Nagayo T, Ito M, Yokoyama H, Komagoe T: *Early phases of human gastric cancer: Morphological study.* Gann 56:101, 1965.
- 29) Morson BC, Sobin LH, Grundmann E et al: *Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach.* Clin pathol 33: 711, 1980.
- 30) Hess R: *Early cancer of the stomach.* Gastroenterologie 86: 365, 1981.
- 31) Friesen G, Dockerty M, Remine W: *Superficial carcinoma of the stomach.* Surgery 51: 301, 1962.
- 32) Saito K, Shimoda T: *The histogenesis and early invasion of gastric cancer.* Acta Pathol Jpn 36 (9): 1307, 1986.
- 33) Okamura T, Kodama Y, Kamegawa T, et al: *Gastric carcinoma with lymphoid stroma: correlation to reactive hyperplasia in regional lymphnodes and prognosis.* Jpn J Surg 13:177, 1983.
- 34) Nagayo T: *The dysplasia of the gastric mucosa and its relation to the precancerous state.* Gann 72: 813, 1981.
- 35) Ming SC, Bajtei A, Correa P et al: *Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria.* Cancer 54:1974, 1984.
- 36) Fujita S: *Biology of early gastric carcinoma.* Path Res and Practice 163:297, 1978.
- 37) Lehnert T, Erlandson RA, Decosse JJ: *Lymph and blood capillaries of the human gastric mucosa.* Gastroenterology 89:939, 1985.
- 38) Listrom MB, Fenoglio-Preiser C: *Lymphatic distribution of the stomach in normal, inflammatory, hyperplastic and neoplastic tissue.* Gastroenterology 93:506, 1987.

CAPITOLO 4

PRECANCEROSI GASTRICHE

Le precancerosi gastriche vengono oggi distinte in due categorie separate, le *condizioni* e le *lesioni precancerose*.

La condizione precancerosa esprime uno “stato” della mucosa gastrica in cui le possibilità che si sviluppi il cancro sono statisticamente superiori al normale (1); sono state quindi assimilate alle “condizioni a rischio” (2).

La lesione precancerosa è invece una alterazione istopatologica della mucosa con aspetti molto simili e talora sovrapponibili a quelli del carcinoma in situ, ma che non soddisfa mai precisamente i criteri istologici di malignità.

CONDIZIONI PRECANCEROSE

1. La gastrite cronica atrofica

Malattia pauci o asintomatica, frequente al di sopra dei 50 anni, è caratterizzata da progressiva atrofia della mucosa gastrica cui si associano quasi inevitabilmente fenomeni di metaplasia intestinale. L'epitelio di rivestimento dello stomaco tende così a trasformare le sue caratteristiche di mucosa secernente in quelle di mucosa assorbente, alterando in maniera sostanziale la sua resistenza agli agenti esterni (3), grazie soprattutto alla notevole riduzione della secrezione clorido-peptica. Ne deriva una condizione in cui la probabilità di insorgenza del cancro risulta significativamente superiore al normale, come dimostrano numerosi studi epidemiologici e di coorte (4, 5).

L'alta incidenza di gastrite cronica atrofica in soggetti di gruppo sanguigno A (5, 6) e frequenti osservazioni di precedenti familiari, ne hanno fatto ipotizzare una predisposizione congenita.

Di recente (7) è stato individuato un gene autosomico recessivo in grado di influenzare l'insorgenza della gastrite con una penetranza modulata dall'età.

I fattori esogeni e lo stimolo nocivo sulla mucosa gastrica sono tuttavia ancora considerati il fattore più importante: l'uso di spezie, di cibi troppo caldi, la masticazione insufficiente, l'abuso di alcoolici, di farmaci gastrolesivi, del fumo di sigaretta sono quelli a tutt'oggi più noti (6, 8). Frequente l'associazione con altre malattie quali gastrite acuta ricorrente, ulcera peptica, cirrosi, colelitiasi, pancreatite, elmintiasi, uremia, emopatie.

Strickland (9) ha individuato due tipi principali di gastrite atrofica associati entrambi ad alto rischio di insorgenza di neoplasia.

La gastrite di tipo A, interessa la mucosa del corpo e del fondo, lasciando intatto l'antro. Nei 2/3 prossimali dello stomaco è presente una fitta rete di ghiandole nelle quali, assieme a cellule di superficie, mucosecernenti, progenitrici ed endocrine, sono presenti le cellule parietali, secernenti acido cloridrico e le cellule principali, secernenti il pepsinogeno.

La gastrite di tipo A si caratterizza per l'ipo o anacloridia da riduzione elettiva delle cellule parietali, come confermato da studi di cinetica cellulare (10).

I valori della gastrinemia sono di solito piuttosto elevati.

La peculiare distribuzione topografica, la frequente associazione con l'anemia perniziosa, il reperto della elettiva riduzione delle cellule parietali acido secernenti, ne hanno fatto ipotizzare una genesi autoimmune.

La presenza di anticorpi anti frazioni microsomiche di cellule parietali e anti fattore intrinseco è stata più volte segnalata nel siero di pazienti affetti da questa forma di gastrite (11, 12, 13); inoltre nella mucosa gastrica stessa è possibile evidenziare un alto numero di immunociti e di immunoglobuline (IgA).

La reazione immune potrebbe essere scatenata da antigeni cellulari alterati dal danno mucoso, oppure da proteine esogene con struttura antigenica simile a quella delle cellule gastriche.

L'anemia perniciosa è la patologia più frequentemente associata alla gastrite cronica di tipo A; tuttavia essa è stata riscontrata anche in pazienti con altre malattie di tipo autoimmune come la tiroidite di Hashimoto e la sindrome di Sjogren (13, 14, 15). La presenza di autoanticorpi contro le cellule gastriche non è però sempre correlata con lo stato di malattia; d'altra parte non tutti i casi di gastrite di tipo A mostrano presenza di autoanticorpi.

Frequente è l'associazione con la metaplasia intestinale anch'essa presente solo nei due terzi prossimali dello stomaco con il caratteristico aspetto "a chiazze".

La gastrite di tipo B interessa l'antro; inizia di solito alla giunzione tra 1/3 medio e 1/3 inferiore, lungo la piccola curva. È molto frequente nelle popolazioni ad alto rischio per ulcera gastrica e cancro; nei suoi aspetti iniziali mostra una spiccata multifocalità. Ciascun focolaio tende a crescere con il tempo, a coprire superfici più ampie e a divenire confluyente con i foci vicini fino a coinvolgere aree più vaste di antro e corpo. È spesso associata con metaplasia intestinale tendente anch'essa ad essere confluyente.

Gli autoanticorpi sono di solito assenti, la riduzione della secrezione cloridro-peptica è di minore entità, la gastrinemia è bassa.

La gastrite di tipo B appare dunque legata principalmente all'azione di fattori esogeni gastrolesivi: di recente è stata identificata una correlazione significativa con la presenza di *Campylobacter pylorii*.

Sono stati successivamente identificati tre sottogruppi nell'ambito della classificazione di Strickland (16).

La gastrite cronica autoimmune, frequente nell'Europa del Nord, ha tutte le caratteristiche della gastrite cronica di tipo A. È quasi sempre associata a metaplasia intestinale, è soggetta a mutamenti displasici e comporta un rischio elevato di cancro.

La gastrite cronica ipersecretiva presenta localizzazione antrale, si osserva nei pazienti affetti da ulcera duodenale e pilorica, è presumibilmente scatenata da meccanismi psicosomatici o neurogeni.

Una delle caratteristiche di questa forma è la sua localizzazione topografica nei confronti dell'ulcera: se questa è duodenale, la gastrite è limitata all'antro mentre il corpo e il fondo restano morfologicamente normali o mostrano minima flogosi superficiale. Se l'ulcera è localizzata nello stomaco, la gastrite è presente nell'antro ma può estendersi al corpo perché solitamente interessa l'area immediatamente circostante l'ulcera.

Istologicamente questo tipo di gastrite è caratterizzato da cellule epiteliali rigenerate con marcato infiltrato linfocitario; l'atrofia e la metaplasia intestinale non le sono abitualmente associate (solo eccezionalmente è dato osservare foci di metaplasia). La displasia non è presente e il rischio di cancro non è elevato; per questi motivi la gastrite ipersecretiva non viene considerata un precursore del cancro.

La gastrite cronica ambientale è la condizione precancerosa oggi più nota; molto frequente nelle popolazioni che mostrano un'alta incidenza di carcinoma gastrico, è rara in quelle a basso rischio; si correla positivamente anche con l'ulcera gastrica.

La distribuzione delle lesioni sulla mucosa gastrica è caratteristica: fondamentalmente plurifocale, interessa l'antro e il corpo. Nei suoi aspetti iniziali si presenta con piccoli foci multipli a livello della giunzione corpo-antro. Ogni focolaio successivamente cresce, copre una superficie più ampia e diviene confluyente con i foci vicini fino a coinvolgere aree più vaste di antro, corpo e fondo.

Istologicamente si contraddistingue per la presenza costante di fenomeni di atrofia, metaplasia, displasia.

Le lesioni presenti in questo tipo di gastrite non sono dovute alla ipercrezione cloridropeptica, ma all'indebolimento della mucosa stessa in presenza di secrezione gastrica di caratteristiche normali.

Più recentemente, grazie al miglioramento delle metodiche immunostochimiche, la gastrite cronica non viene più considerata come una singola entità, ma piuttosto come una combinazione di vari quadri patologici e clinici che comunque mostrano una tendenza cronica e progressiva.

Attualmente se ne riconoscono tre stadi evolutivi (13):

- la gastrite superficiale, caratterizzata da segni di flogosi a carico della tonaca propria con desquamazione di ampie zone di epitelio e diminuzione della secrezione di HCl e pepsina.

- la gastrite atrofica, nella quale si evidenziano, accanto alla flogosi e ai più spiccati fenomeni degenerativi della mucosa, una tipica riduzione delle cellule parietali e principali di tutta la regione corpo fundica e delle ghiandole antropiliche. Caratteristica è l'alternanza dei suoi periodi di quiescenza e di riacutizzazione.

- l'atrofia gastrica, in cui la mucosa è diventata sottile, ricoperta da semplici cellule cubiche senza cellule parietali o principali evidenti, e totale assenza di ghiandole antropiliche. Sono spesso presenti aree di degenerazione cistica e caratteristiche infiammatorie meno pronunciate.

2. La metaplasia intestinale

La metaplasia intestinale è caratterizzata dalla sostituzione delle cellule epiteliali gastriche di tipo ghiandolare e di superficie con cellule simili a quelle della mucosa intestinale.

La sua frequenza aumenta con l'età ed interessa soprattutto l'area pilorica, mentre si presenta in forma molto grave a livello del fondo nei portatori di anemia perniciosa.

Le caratteristiche istologiche principali consistono nella presenza di abbondanti cellule mucino secernenti e cellule di Paneth. La struttura delle cripte è conservata e le cellule colonnari mostrano microvilli sul margine libero, espressione tipica dell'epitelio intestinale. Nonostante le somiglianze strutturali e funzionali, le cellule gastriche metaplasiche presentano caratteristiche molto diverse da quelle della normale mucosa del tenue: i microvilli hanno una distribuzione "a cespuglio", sono presenti cisti intracitoplasmatiche e ciglia con caratteri displasici; sono presenti inoltre in alcuni casi irregolarità architettoniche della mucosa ed una attività mitotica esuberante.

Tutti questi fenomeni vengono considerati l'espressione di processi rigenerativi alterati in una mucosa gastrica particolarmente esposta a ripetuti insulti infiammatori (13).

Molti antigeni gastrici sono sostituiti da antigeni intestinali o embrionali; la comparsa di antigeni fetali è un segno importante dell'insorgere della displasia (17).

La metaplasia intestinale è stata studiata anche dal punto di vista biochimico: alcuni enzimi (fosfatasi alcalina, aminopeptidasi) sono presenti nella mucosa intestinale ma assenti nella mucosa gastrica; per altri (B glicuronidasi, tiaminopirofosfatasi) si registra un notevole incremento in caso di metaplasia. Su questa base la metaplasia intestinale viene oggi suddivisa in due sottotipi: completa (o di tipo I) se sono presenti tutti gli enzimi contenuti normalmente nella mucosa intestinale, incompleta (di tipo II), se è presente soltanto una limitata quantità dei medesimi enzimi.

Nella *metaplasia intestinale di tipo I* le cellule metaplasiche hanno forte rassomiglianza con quelle della mucosa del tenue, con villi più corti e arrotondati e con la permanenza in alcune zone delle ghiandole gastriche; sono di frequente riconoscibili le cellule di Paneth. La sequenza di cellule cilindriche non mucosecernenti è interrotta dalla presenza di cellule caliciformi, secernenti sialomucine del tipo N-acetilato o O-acetilato, raramente solfomucine.

La *metaplasia intestinale di tipo II* (incompleta) è caratterizzata dalla presenza di cellule caliciformi e cellule colonnari, e presenta a sua volta due varianti:

- il tipo IIA, nel quale le cellule caliciformi secernono esclusivamente N-acetil-sialomucine e mucine neutre. Le solfomucine sono assenti;

- il tipo IIB (o metaplasia colica) nel quale le cellule colonnari secernono grandi quantità di solfomucine.

In questo tipo di metaplasia si riscontrano frequenti irregolarità architettoniche della mucosa (cripte allungate, tortuose, ramificate, formazioni papillari e atipie cellulari): l'associazione con il carcinoma gastrico di tipo intestinale è frequente e significativa.

Le atipie cellulari e le distorsioni dell'architettura mucosa presenti in questo tipo di metaplasia soddisfano pienamente i criteri della displasia lieve, confermando la sequenza gastrite cronica-metaplasia intestinale-displasia-carcinoma gastrico di tipo intestinale (18).

La metaplasia intestinale potrebbe essere quindi un precursore diretto del carcinoma gastrico o potrebbe al contrario agire indirettamente creando un microambiente in grado di favorire la formazione endogena dei carcinogeni (19, 20)

Anche le cellule metaplasiche mostrano tendenza a modificazioni displasiche, il che suggerisce l'ipotesi dell'origine diretta del carcinoma dal tessuto metaplasico.

Va però sottolineato che talora il carcinoma gastrico origina in assenza di metaplasia e talora, anche in presenza di essa, si sviluppa in zone non metaplasiche.

3. Polipi

Ming identifica 2 tipi basilari di polipo gastrico: il polipo iperplastico (o rigenerativo) e il polipo adenomatoso.

Un piccolo numero di polipi iperplastici può degenerare (0,4%) o può diventare adenomatoso (5%).

I polipi iperplastici costituiscono la grande maggioranza dei polipi gastrici. Sono delle lesioni di 1-2 cm di diametro, spesso multipli, senza un peduncolo definito, circondati da mucosa non atrofica. Sono più frequenti nei 2/3 distali dello stomaco. In superficie sono presenti profonde cripte tappezzate da cellule superficiali che possono mostrare aree di degenerazione cistica. Al di sotto di esse sono presenti ghiandole gastriche immerse in una abbondante quota di collagene e fibre muscolari lisce provenienti dalla muscolaris mucosae. Infiltrati infiammatori parvicellulari sono frequenti.

I polipi gastrici sono chiaramente differenti dai polipi iperplastici del colon che sono piccoli, sessili e composti da cellule mature. Autori giapponesi (22, 23) hanno riportato alta frequenza di poliposi gastrica in pazienti con poliposi colica familiare.

Modifiche identiche a quelle dei polipi iperplastici sono comunemente trovate nella mucosa gastrica ai margini delle gastro entero anastomosi (24, 25, 26).

Sebbene la causa dell'iperplasia mucosa ai margini delle anastomosi non sia stata identificata, la loro localizzazione rende ragione a chi ne attribuisce la genesi all'azione dei sali biliari legata al reflusso.

Sono frequentemente associati a gastrite cronica di tipo A e a ipergastrinemia che potrebbe essere coinvolta nella loro patogenesi (27).

Studi sperimentali sui ratti suggeriscono che il processo potrebbe essere una risposta ad uno stimolo umorale. (28).

I polipi adenomatosi sono meno frequenti ma presentano una forte tendenza alla degenerazione neoplastica.

Sono di solito formazioni piatte o leggermente rilevate, insorgono ubiquitariamente, possono essere unici o multipli, possono assumere configurazione sessile, papillare o tubulare.

Sono generalmente costituiti da ghiandole con epitelio di tipo intestinale esito per lo più di una gastrite atrofica con metaplasia intestinale. Sono di solito composti da cellule displasiche. Sono frequentemente associati a vaste aree di metaplasia intestinale estese dal corpo all'antro.

4. Ulcera gastrica

La frequenza con la quale l'ulcera gastrica presenta degenerazione neoplastica è riportata in letteratura tra lo 0,5 e il 6% (25, 30, 31).

Questa grande disparità è dovuta in parte alle difficoltà di stabilire quale sia la lesione insorta primitivamente, se si tratti cioè di un carcinoma sviluppatosi sui bordi dell'ulcera o se al contrario si tratti di una neoplasia sviluppatasi come tale e che si sia ulcerata successivamente. Alcune identificazioni di sequenze ulcera-cancro sono da riferire a tumori in fase early coinvolgenti solo una parte di una ulcera cronica con una grossa componente cicatriziale. In realtà non esistono prove certe che l'ulcera gastrica sia un precursore della neoplasia: d'altra parte l'ulcera si associa molto spesso ad altre condizioni e lesioni precancerose che potrebbero rappresentare il momento di trasformazione delle cellule da normali in neoplastiche.

La displasia può essere rinvenuta sui bordi dell'ulcera: d'altra parte l'incidenza della displasia stessa viene riportata come molto inferiore a quella del carcinoma gastrico; di conseguenza l'evento della cancerizzazione dell'ulcera gastrica deve essere considerato come un fenomeno raro. Anche la metaplasia intestinale si può associare all'ulcera gastrica: rimane oscuro il perché, in una zona più o meno vasta di metaplasia che rappresenta un terreno predisposto all'insorgenza della neoplasia, questa insorge inizialmente su una limitata porzione del bordo dell'ulcera (32).

Un'altra fonte di disaccordo risiede nella grande differenza nella frequenza che l'ulcera gastrica mostra nelle varie popolazioni. (33). Alcune popolazioni ad alto rischio per ulcera antrale sono ad alto rischio anche per il carcinoma gastrico, probabilmente perché entrambe le condizioni si sviluppano in aree di metaplasia intestinale antrale. Studi di morfologia e di cinetica cellulare della mucosa ai margini delle ulcere gastriche benigne e del loro epitelio di rigenerazione indicano che le ghiandole adiacenti all'ulcera mostrano un aumentato numero di cellule in fase S del ciclo mitotico.

Nagayo (34) riporta che carcinomi inferiori a 5 mm si accompagnano ad ulcera gastrica nell'84.5% dei casi e che nel 40% questi tumori sono situati in tutta prossimità di un' ulcera in fase attiva.

5. Stomaco Operato

La patogenesi del cancro dello stomaco operato è molto controversa: non è ancora chiaro infatti se la situazione fisiopatologica generata all'intervento chirurgico sia un fattore casuale nella cancerogenesi o se al contrario rappresenti solo un fatto incidentale.

La cancerogenesi sperimentale fornisce al riguardo dati attendibili: numerosi Autori (35, 36) hanno dimostrato che l'inondazione biliare dello stomaco o di parte di esso stimola la mucosa gastrica alla trasformazione in senso neoplastico; inoltre la somministrazione orale di acidi biliari e di carcinogeni iniziatori aumenta la tendenza alla produzione di tessuto neoplastico da parte dello stomaco operato.

Così, almeno sperimentalmente, la chirurgia dello stomaco sembra essere coinvolta direttamente nella cancerogenesi in quanto responsabile dell'inondazione biliare della mucosa gastrica.

La cancerogenesi dello stomaco operato, segue fondamentalmente tre schemi dei quali i primi due in comune con il carcinoma gastrico propriamente inteso ed il terzo invece peculiare alla nuova situazione fisiopatologica generata dalla resezione gastrica:

1) sviluppo di erosioni seguite da iperplasia nodulare superficiale e talvolta profonda con formazione di adenomi, nei quali si può sviluppare un carcinoma (37);

2) sviluppo del carcinoma attraverso la degenerazione di lesioni displasiche (38);

3) tipico della regione anastomotica, prevede la dislocazione di ghiandole gastriche o intestinali nella sottomucosa o nella muscolare attraverso un percorso forse tracciato da fili di sutura non assorbibili. Questo quadro è caratterizzato dalla dilatazione cistica delle ghiandole gastriche dislocate che sporgono sul bordo anastomotico talora formando polipi o adenomi.

Lo sviluppo di adenomi con vari gradi di displasia si verifica soprattutto nella dislocazione delle ghiandole gastriche e della mucosa antrale e del corpo, raramente in quelle del fondo.

L'instaurarsi della neoplasia gastrica deriva per lo più dell'azione combinata di diversi meccanismi cancerogenetici; la mucosa all'apice della dilatazione ghiandolare cistica è infatti soggetta non solo all'azione dell'agente cancerogeno, ma anche a continui traumatismi meccanici, chimici (reflusso biliare), tossici (contaminazione batterica) in grado di causare erosioni e mutazioni in senso proliferativo.

Tutti i fattori sottoelencati sono stati osservati e descritti nello stomaco operato umano (39, 40):

a) *l'acloridria o l'ipocloridria*, condizioni alle quali tendono tutti gli interventi sullo stomaco per patologia ulcerosa, e il conseguente innalzamento del ph intragastrico promuovono la crescita dei batteri nitroriducenti (E. Coli, Proteus); questi sono in grado di trasformare i nitrati in nitriti e di generare N-Nitrosocomposti cancerogeni associandoli alle amine provenienti dalla dieta. Tuttavia, mentre è dimostrato che l'innalzamento del ph favorisce la proliferazione batterica e l'aumento dei nitriti, non c'è evidenza di aumentata formazione di nitrosamine e di N-Nitrosocomposti (41, 42, 43). L'iperproliferazione batterica è inoltre responsabile di processi flogistici della

mucosa che possono dar luogo a gastrite superficiale e quindi cronica fino all'atrofia e di deconiugazione dei sali biliari in acidi biliari a loro volta gastrolesivi e cancerogeni;

b) *il reflusso biliare*, la cui azione nella cancerogenesi gastrica si può esplicare attraverso diversi meccanismi. Il materiale refluito infatti può contenere i nitroderivati o gli acidi glicolici e taurocolici dimostratisi cancerogeni iniziatori nel retto (44); il reflusso biliare può inoltre agire come fattore di promozione aumentando la permeabilità della mucosa ai carcinogeni iniziatori. Gli acidi biliari, le lisolecitine e la tripsina sono in grado di digerire il muco e di aumentare il backflow degli ioni idrogeno producendo gastrite atrofica (45, 46). La concentrazione degli acidi biliari gastrolesivi (ac. desossicolico) e mutageni (ac. litocolico) è inoltre aumentata in presenza di overgrowth batterica che è in grado di catalizzare la deconiugazione dei sali biliari e di trasformare gli acidi biliari e il colesterolo in dimetil-nitrosoamina cancerogena (47, 48). Così attraverso la degradazione del muco e indirettamente causando flogosi interstiziale e atrofia della mucosa gastrica, il reflusso può facilitare l'assorbimento di grosse molecole intraluminali;

c) *scomparsa del fattore trofico*: l'atrofia della mucosa gastrica è anche conseguenza diretta della chirurgia resettiva in quanto la mucosa corpo-fundica viene privata dello stimolo trofico rappresentato dalla gastrina antrale.

LESIONI PRECANCEROSE

Displasia

Ne esistono oggi varie definizioni tutte tendenti a descrivere una lesione istologica caratterizzata da atipie citologiche e disordine della normale struttura citoarchitettica del rivestimento epiteliale dello stomaco.

Ming definisce displasia lesioni individuate da: presenza di atipie cellulari, anomalie di differenziazione, disorganizzazione dell'architettura mucosa (49, 50). L'epitelio displastico è quindi caratterizzato da:

- aumento della proliferazione cellulare;
- anomalie morfologiche e pleiomorfismo cellulare;
- completa disorganizzazione dell'architettura ghiandolare;
- modificazioni stromali con connettivo ricco di cellule flogistiche e linfociti.

Per la WHO-UICC (51, 52) il termine displasia indica una anomalia istopatologica caratterizzata da atipia cellulare, differenziazione cellulare anomala, disorganizzazione dell'architettura mucosa.

Anche secondo Nagayo (53) la displasia è caratterizzata da atipie cellulari e anomalie citoarchitetturali e rappresenta una lesione avviata alla trasformazione in senso neoplastico ma che non soddisfa pienamente i criteri istologici di malignità (aumento del rapporto nucleo/citoplasma, pleiomorfismo nucleare, perdita della polarità cellulare).

Le varie definizioni descrivono con termini diversi una lesione in cui predominano in forma ingravescente disordini architetturali e atipie citologiche: i pareri diventano contrastanti quando si paragonano le forme più avanzate di displasia severa con il carcinoma in situ, definito a sua volta come lesione caratterizzata da evidenza di neoplasia pur se strettamente limitata all'epitelio di rivestimento senza invasione della membrana basale.

Questo ha portato alla creazione di nuove categorie che hanno dato luogo a non poca confusione come nel caso delle lesioni "Borderline" o del "probabile carcinoma" (54).

Morson (1980) suggerisce di definire con il termine di displasia severa le lesioni con i caratteri suddescritti ancora confinate nell'epitelio con membrana basale indenne e con quello di carcinoma intramucoso i quadri istologici in cui predomina l'infiltrazione della membrana basale con invasione della lamina propria.

Questa definizione, se ha il merito della chiarezza, non è applicabile alla interpretazione delle biopsie endoscopiche nelle quali l'eventuale infiltrazione della membrana basale non è valutabile sull'intera lesione ma solo su una parte di essa.

Tuttavia l'opinione corrente è che la definizione di carcinoma in situ andrebbe abolita; la Displasia Severa così comprenderebbe le lesioni con atipie citomorfologiche ed architetturali strettamente confinate al di sopra della membrana basale ed in assenza di un suo interessamento; il termine di carcinoma andrebbe riservato a quadri istologici con evidenza di invasione della tonaca propria, classificati come Early Gastric Cancer.

Di grande importanza è la differenza tra la displasia vera e la displasia rigenerativa, osservabile nelle gastropatie da reflusso alcalino o nello stomaco resecato: è presente in quest'ultima notevole iperplasia cellulare, con ghiandole allungate e tortuose e riduzione della secrezione di muco e notevoli fenomeni flogistici nella lamina propria. Sono assenti il pleiomorfismo e le atipie cellulari.

La displasia viene oggi classificata in tre gradi:

Lieve: caratterizzata da lesioni rigenerative ipo o iperplastiche senza evidenti atipie. Coesiste alta probabilità di ritornare allo stato di normalità sebbene, specie in assenza di metaplasia, possano trasformarsi in displasia moderata o severa.

Moderata: presente soprattutto nelle lesioni sopraelevate e larga base d'impianto. Le ghiandole sono rivestite da cellule immature. L'attività mucosecernente è scarsa ed irregolare. Può diventare irreversibile o mantenere gli stessi caratteri macroscopici ed istologici per lungo tempo. Molto frequente nell'adenoma tubolare.

Severa: lesione instabile, caratterizzata da chiare atipie nucleari e numerose mitosi: il processo proliferativo atipico coinvolge anche l'epitelio superficiale. Il disordine citoarchitettonico è notevole con focolai di accrescimento nodulare a gemme verso l'interno del lume. La secrezione mucosa è assente. Frequente in lesioni depresse e negli adenomi.

Cuello e Correa (55) individuano in una popolazione a rischio di insorgenza di carcinoma gastrico quattro tipi di displasia: iperplastica lieve, iperplastica severa, adenomatosa lieve, adenomatosa severa. Essi sostengono che i cambiamenti displastici insorgono in mucosa già con fenomeni di metaplasia, ipotizzando una continuità di mutazioni morfologiche dalla gastrite atrofica alla metaplasia, alla displasia e finalmente alla neoplasia.

Sono fenomeni estremamente lenti e per questo pressoché impossibili da dimostrare in vivo essendo stato stimato, sulla base di studi di cinetica cellulare, che le lesioni preneoplastiche impiegano circa 24 anni per svilupparsi. Hermanek (17 Hotz e col.) riconosce tre forme anatomo-patologiche di lesioni precancerose tutte caratterizzate istologicamente dalla displasia:

- 1) lesioni piatte, come nella gastrite atrofica con metaplasia intestinale incompleta e nel moncone gastrico con gastrite atrofica sempre presente;
- 2) lesioni polipoidi per lo più in forma di adenoma e solo raramente in forma di displasia localizzata in un polipo iperplastico;
- 3) malattia di Menetriere.

I MARKERS BIOLOGICI NEL FOLLOW-UP DELLE PRECANCEROSI GASTRICHE

Nel tracciare le tappe evolutive del cancro dello stomaco, di grande interesse biologico e clinico è lo stabilire il punto di passaggio dalla condizione di precancerosi alla neoplasia conclamata, il momento in cui cioè la cellula metaplasica o displasica diventa chiaramente neoplastica.

La comparsa dell'atrofia, cioè della perdita del tessuto ghiandolare, appare essere il limite oltre il quale le lesioni precancerose diventano irreversibili; alto rischio di insorgenza di neoplasia è infatti generalmente associato a gastrite con segni più o meno evidenti di atrofia (gastrite di tipo A).

Dal momento che l'atrofia e la metaplasia intestinale tendono a diventare più estese e severe con l'età, è possibile ottenere una stima ancorché grossolana del rischio di insorgenza del carcinoma valutando l'estensione e la gravità di queste condizioni precancerose.

Esistono alcuni markers che consentono di testare clinicamente l'evoluzione qualitativa e quantitativa delle precancerosi nel corso della loro lenta trasformazione in tessuto neoplastico.

Per quanto riguarda l'*atrofia*, l'indicatore più attendibile è rappresentato dal pepsinogeno.

Il pepsinogeno I è prodotto principalmente dalle cellule principali del corpo gastrico, mentre il pepsinogeno II è prodotto dalle ghiandole antrali. Con la progressione dell'atrofia, si verifica una progressiva distruzione di un sempre maggior numero di cellule principali della mucosa gastrica, che porta ad un decremento progressivo nella secrezione del PG I. I livelli ematici di PG I ed il rapporto PGI/PGII sono quindi eccellenti indicatori del grado di gastrite atrofica.

Un livello di PG I inferiore a 20 microgrammi / litro ed un rapporto PGI/PGII inferiore a 20 è significativo di massiva perdita di ghiandole del corpo gastrico (56).

Dal momento che i cambiamenti displasici sono assai frequenti in corso di atrofia, la determinazione dei livelli ematici di pepsinogeno risultano di grande aiuto nel follow up della gastrite atrofica e nell'individuare pazienti ad alto rischio di insorgenza di neoplasia gastrica.

Anche l'ipergastrinemia è oggi considerata un marker della gastrite atrofica: infatti, per motivi non ancora ben noti, il livello ematico di gastrina tende ad aumentare con l'estendersi dell'atrofia.

Questo tuttavia non si verifica in tutti i pazienti. Al momento sembrerebbe che la presenza di ipergastrinemia possa indicare alto rischio di displasia gastrica, ma che livelli ematici di gastrina normali o bassi non garantiscono per un basso rischio (56).

Un altro metodo di individuazione dei soggetti ad alto rischio di trasformazione neoplastica nei portatori di gastrite atrofica consiste nelle indagini sulle reazioni di nitrosazione; presupponendo che i soggetti portatori di condizioni precancerose producano concentrazioni più elevate di N-Nitroso composti rispetto a soggetti normali, sono state proposte varie metodiche di dosaggio dei metaboliti di queste sostanze nelle urine, che peraltro non sono risultate molto attendibili (57, 58, 59).

Per quanto riguarda la *metaplasia intestinale di tipo I*, non esistono a tutt'oggi markers disponibili nel sangue o nei liquidi biologici, in grado di dare una stima dell'estensione della lesione.

La *metaplasia colica o di tipo III* è caratterizzata dalla secrezione di solfomucine che può essere identificata nel succo gastrico con test alla beta glicuronidasi e latticodeidrogenasi (56). Questi tests tuttavia richiedono un sondaggio gastrico e non son eseguiti molto di frequente.

Le caratteristiche istochimiche delle mucine cambiano con il progredire del processo precanceroso: le mucine neutre prodotte dall'epitelio superficiale foveolare normale sono gradualmente sostituite dapprima da sialomucine acide caratteristiche dell'intestino tenue e successivamente da solfomucine, normalmente osservabili sulla mucosa del colon (60).

Un'altra alterazione riconoscibile nella secrezione delle mucine è l'anomala comparsa nel loro ambito degli antigeni propri dei gruppi sanguigni, ed in particolare degli antigeni di Lewis (61).

La presenza dell'associazione solfomucine - antigeni di Lewis nelle mucine rappresenta un eccellente fattore predittivo del rischio di trasformazione in senso neoplastico delle lesioni precancerose più avanzate (62); la presenza contemporanea di entrambi questi fattori è in grado di definire con grande affidabilità i soggetti ad alto rischio.

Gli antigeni embrionali (CEA e Alfafetoproteina) sono stati trovati soltanto in cellule metaplasiche associate a cellule neoplastiche, ma non in casi di metaplasia isolata; di conseguenza questi markers non sono di utilità nell'identificare i fenotipi della metaplasia intestinale (59, 63).

Per quanto riguarda il follow-up dei pazienti con displasia gastrica gli antigeni fetali sembrano essere attendibili: il CEA dei campionamenti di biopsie endoscopiche e quello testato nel succo gastrico si sono correlati in maniera significativa alla progressione delle lesioni displasiche (64).

Espressioni anomale nel sistema degli antigeni di Lewis possono essere messe in evidenza in campioni biotici, soprattutto nel passaggio dallo stadio di atrofia a quello di metaplasia e successivamente di displasia (65).

Tra i metodi basati sul riconoscimento di anomalie nucleari, il più interessante è quello della determinazione quantitativa degli organizzatori nucleolari (NOR) con il nitrato d'argento: i NOR (Nucleolar Organizer Regions) sono frammenti di DNA nucleolare normalmente fusi nel nucleolo che, in caso di alterazione cellulare, sono riconoscibili in forma dispersa all'interno del nucleo (56).

Il valore della ploidia cellulare determinata con la citometria a flusso è ancora molto dibattuto nelle precancerosi (66, 67); risultati promettenti hanno dato la determinazione immunohistologica dell'espressione degli oncogeni p21 ras e p26c-myc (68, 69).

* * *

In conclusione, le implicazioni cliniche della patologia delle precancerosi sono:

- pazienti con anemia perniziosa dovrebbero essere sottoposti ad esame endoscopico ogni 5 anni;
- pazienti con metaplasia intestinale estesa istologicamente confermata della regione antropiloricale: esame endoscopico ogni 5 anni;

- pazienti con polipi adenomatosi o displasia comprovata sono ad alto rischio di sviluppare carcinoma gastrico. Le lesioni dovrebbero essere rimosse se possibile; altrimenti dovrebbero essere attentamente seguite con endoscopia e biopsie annuali o ad intervalli più ravvicinati;

- pazienti con polipi iperplastici multipli o adenomatosi multipli sono ad alto rischio per poliposi colica. Dovrebbero essere sottoposti a colonscopia per escludere questa possibilità;

- pazienti portatori di una gastroenteroanastomosi da più di 20 anni dovrebbero essere sottoposti a gastroscopia ogni 5 anni.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Hermanek P.: *Gastric carcinoma. Precancerous conditions and lesions, classification and prognosis*. In "Gastric Carcinoma - Classification, diagnosis and therapy". Hotz J., Meyer H.J., Schmoll H.J. Eds; Springer Verlag Berlin, pp.16-27; 1989
- 2) Montori A., Risa L., Longo M., Masi V.F.: *Le precancerosi gastriche. Approccio terapeutico*. In "I tumori dello stomaco". Mazzeo F., Forestieri P. Eds; SES Napoli, pp.37-45; 1989.
- 3) Bigotti A., Sciarretta F., Bigotti G.: *Anatomia e istologia patologica*. In "I tumori dello stomaco". Lopez M. Ed., SEU Roma, pp.14-25; 1989.
- 4) Siurala M., Seppala K.: *Atrophic gastritis as a possible precursor of gastric carcinoma and pernicious anemia*. Acta Med. Scand. 166:445; 1960
- 5) Walker I.R., Strickland I.G., Ungar B. et al: *Simple atrophic gastritis and gastric carcinoma*. Gut, 12:906; 1971.
- 6) Siewers M.L.: *Hereditary aspects of gastric secretory function. Race and ABO blood groups in relationship to acid and pepsin production*. Am. J. Med. 27:246; 1959.
- 7) Bonney G.E., Elston R.C., Correa P. et al: *Genetic etiology of gastric carcinoma: chronic atrophic gastritis*. Genetic Epidemiol. 3:213; 1986.
- 8) Siurala M., Varis K., Wiljasalo M.: *Studies of patients with atrophic gastritis: a 10-15 year follow-up*. Scand. J. Gastroenterol. 1:40; 1966.
- 9) Strickland R.G., Mackay I.R.: *A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis*. Am. J. Dig. Dis. 18:426; 1973.
- 10) Deshner E.E., Winawer S.F., Lipkin M.: *Pattern of nucleic acid and protheïn synthesis in normal human gastric mucosa and atrophic gastritis*. JNCI48: 1567; 1972.
- 11) Coghill NF, Doniach D., Roitt Im et al.: *Autoantibodies in simple atrophic gastritis*. Gut 6:48; 1965.
- 12) Mc Fayden IJ, Goldberg A, Dagg JH, Anderson JR: *Incidence of gastric parietal cell antibody in families of patients with iron deficiency anaemia*. Br. J. Haemat 12:697; 1966.
- 13) Morson BC., Dawson IM.: *Gastritis*. In: "Gastrointestinal pathology". Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1979.
- 14) Buchanan WW., Cox AG., Harden R. et al.: *Gastric studies in Sjogren's syndrome*. Gut 7:351; 1966.
- 15) Joske RA., Finckh ES., Wood II.: *Gastric biopsy. A series of 1000 consecutive successful gastric biopsies*. Q. J. Med. 24:269; 1955.
- 16) Lev R.: *The mucin histochemistry of normal and neoplastic gastric mucosa*. Lab. Invest 14:2080; 1966.
- 17) Correa P.: *Chronic gastritis as a cancer precursor*. Scand. J. Gastroenterol. 19(104):131; 1984.
- 18) Carboni M., Guadagni S., Catarci M.: *Cancro gastrico: epidemiologia, condizioni ad alto rischio, modelli di cancerogenesi*. Chirurgia 3:325; 1990.
- 19) Mirvish SS.: *Formation of N-Nitroso compounds: chemistry, kinetics and in vivo occurrence*. Toxicol Appl. Farmacol. 31:325; 1975
- 20) Ruddell WSJ, Bone ES, Hill MJ et al.: *Gastric juice nitrite. A risk factor in the hypochloridric stomach?* Lancet 2:1035; 1976.
- 21) Stemmermann GN, Mower GH, Ichinotsubo D et al.: *Mutagens in extract of human gastric mucosa*. JNCI 65:321; 1980
- 22) Utsunomija J, Maki T, Iwana T et al.: *Gastric lesions of familial polyposis coli*. Cancer 34:745; 1974.
- 23) Nishiura M, Okada T, Yara A. et al.: *Fundic gland polyps of the stomach in cases of familial polyposis coli*. Prog. Dig. Endoscopy 19:114; 1981.
- 24) Nagajo T.: *Precursors of human gastric cancer. Their frequencies and histological characteristics*. In: "Patophysiology of carcinogenesis in digestive organs". Farber E, Kawachi T, Nagayo T Eds, University of Tokyo Press, Tokyo, pp.151; 1977.
- 25) Stemmermann GN, Hayashi T: *Hyperplastic polyps of the gastric mucosa adjacent to the gastroenterostomy stomas*. Am. J. Clin. Pathol. 71:341; 1979.
- 26) Koga S, Watanabe H, Enjoji M: *Stomach polypoid hypertrophic gastritis*. Cancer 43:647; 1979.
- 27) Nakano H, Persson B, Slezak P: *Study of the gastric mucosal background in patients with gastric polyps*. Gastrointestinal Endoscopy 36:33; 1990.
- 28) Cook RW, Williams JF, Lichtenberger LM: *Hyperplastic gastropathy in the rat due to tenia infection. Parabiotic transfer and hypergastrinemia*. Gastroenterology 80: 728; 1981.
- 29) Montgomery RD, Richardson BP : *Gastric ulcer and cancer*. Q. J. Med. 44:591; 1975.
- 30) Kaway K, Kizu M, Migajoka T: *Epidemiology and pathogenesis of gastric cancer*. Front Gastrointest. Res. 6:71; 1980.
- 31) Fayenz S: *Le condizioni precancerose ad alto rischio nella genesi del cancro dello stomaco*. Min. Diet. e Gastr. 30:349; 1984.
- 32) Docimo C, Lio SG: *Ulcera gastrica e cancro dello stomaco*. Arch. ed Atti 91° Congresso SIC, vol 5:12; 1989.
- 33) Sonnenberg A, Muller H: *Cohort and period effects in peptic ulcer mortality from Japan*. J. Chronic Dis. 37:699; 1984.
- 34) Nagajo T: *Microscopical cancer of the stomach. A study on the histogenesis of gastric carcinoma*. Int. J. Cancer 16:52; 1975

- 35) Sano C, Kumashiro R, Saito T, Inokuchi K: *Promoting effect of partial gastrectomy an carcinogenesis in the remnant stomach of rats after the oral administration of methyl. N Nitro - N Nitrosoguanidine.* Oncology 41: 124; 1984.
- 36) Weiman TJ, Max MH, Vogles CR, Burrows GH: *Diversion of duodenal contrast. Its effects on the production of experimental gastric cancer.* Arch. Surg. 115:959; 1980
- 37) Saito T, Inokuchi K, Takayama S, Sugimura T: *Sequential morfological changes in N-methyl- N-Nitro N-Nitrosoguanidine carcinogenesis in the ghandular stomach in rats.* J. Natl. Cancer Inst. 44:769; 1970.
- 38) Borchard F, Rumpf P, Schacht U, Palomba P: *Formale pathogenese des chemisch induzierten magenkarzinoms der ratte nach vagotomie und gastroenterostomie.* Vehr. Dtsch Gas. Pathol 60:452; 1976.
- 39) Dahm K, Werner B: *Experimentelles anastomosencarcinom.* Langeubecks Arch. Chir. 33:211; 1973.
- 40) Griffel B, Engle Berg M, Reiss R, Saba K: *Multiple polypoid cystic gastritis in old gastroenteric stoma.* Arch. Pathol. 97:316; 1974.
- 41) Correa P, Haenszel W, Cuello C et al: *A model for gastric cancer epidemiology.* Lancet II:58; 1975.
- 42) Hall C N , Darkin D, Brimblecombe R, et al: *Evaluation of the nitrosamine hypothesis of gastric carcinogenesis in precancerous conditions.* Gut 27: 491,1986.
- 43) Sturniolo G, Carditello A, Bonavita G et al: *Risk factors for development of primary cancer in the gastric stump.* Acta Chir Scand 149:591,1983.
- 44) Busby WF, Shuker DEG, Charnley G et al: *Carcinogenicity in rats of the nitrosated bile acid conjugates N-Nitrosoglycocholic and taurocholic acid.* Cancer Res 45: 1367,1985
- 45) Lawson HH: *Effects of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions.* Lancet I : 469,1964
- 46) Ivey KJ: *Bile salt induced diffusion of hydrogen ions across gastric mucosa in man. Fact or fiction?.* Scand J Gastroenterol 16 (suppl 67):75, 1981.
- 47) Ruddel WS, Bone ES, Hill MG et al: *Gastric Juice nitrite. A risk factor for cancer in the hypochloridric stomach .* Lancet 11:1037; 1976.
- 48) Anfossi A, Gori A, Arnulfo G, Percivale PL: *Il carcinoma dello stomaco operato.* Arch. ed Atti SIC 1982 pp.123.
- 49) Ming SC, Baitai A, Correa P, et al: *Dysplasia. Significance and pathologic criteria.* Cancer 54:1794; 1984.
- 50) Ming SC: *Gastric carcinoma. A pathological classification.* Cancer 39:2475; 1977.
- 51) Morson BC, Sobin LH, Grundmann E et al: *Precancerous conditions and epitelial dysplasia in the stomach.* J. Clin. Pathol. 33:711; 1980.
- 52) Nagayo T: *Dysplasia of the gastric mucosa and its relation to the precancerous state.* Gann 72:813; 1981.
- 53) Nagayo T: *Histiogenesis and precursors of human gastric cancer.* In: "New trends on gastric cancer", Reed P, carboni M, Johnston BJ, Guadagni S Eds, Kluwer Academy publishers, p 13, London 1990.
- 54) Zotti Ef, Munegato G, Cecchetto A et al: *Severe gastric dysplasia and carcinoma in situ: clinical consideration and therapeutic indications.* In: "Staging and treatment of gastric cancer". Cordiano C. , De Manzoni G. Eds, Piccin, Padova pp.69; 1991.
- 55) Cuello C, Correa P: *Dysplastic changes in intestinal metaplasia of the mucosa.* In: "Gastric Cancer". Herfarth C. Schlag P Eds, Berlin Springer Verlag, pp.83; 1979.
- 56) Correa P: *Prospects for early detection of gastric cancer and precancerous lesions.* In "New trends in gastric cancer", Reed P, Carboni M, Johnston BJ, Guadagni S Eds, Kluwer Academic Publishers , London,p 55, 1990.
- 57) Ohshima H, Bartsch H: *Quantitative estimation of endogenous nitrosation in man by minitoring N-nisoprolin excreted in the urine.* Cancer Res 41:3658,1981.
- 58) Smith PLR, Gillat PN, Walters CL: *Early detection of patients at high risk of developing gastric cancer.* In: "New trends in gastric cancer", Reed P, Carboni M, Johnston BJ, Guadagni S Eds, Kluwer Academic Publisher, London ,p 39,1990.
- 59) Carboni M, De Bernardinis G, Guadagni S, Catarci M: *Detection and surveillance of subjects at high risk for gastric cancer.* In "Staging and treatment of gastric cancer", Cordiano C, de manzoni G Eds, piccin, Padova,p 110,1990.
- 60) Silva S, Filipe M: *Intestinal metaplasia and its variants in the gastric mucosa of the Portuguese subjects: a comparative analysis of biopsy and gastrectomy materials.* Hum Pathol 17:988,1986.
- 61) Torrado J, Blasco E, Gutierrez A et al: *Lewis system alterations in gastric carcinogenesis.* cancer (Phila)66:1769,1990.
- 62) Torrado J, Correa P, Ruiz B, Zavala D, Bara J: *Prospective study of Lewis antigens in the gastric precancerous process.* Cancer Epidemiol Biomarkers and Prev 1:199,1992.
- 63) Nitti D, Farini R, Grassi F et al: *CEA in gastric juice collected during endoscopy: value in detecting high risk patients and gastric cancer.* Cancer 52, 2334,1983.
- 64) Saito D, Yoshida S, Ohkura H, Oguro Y: *CEA measured in gastric tissues as well as juice obtained during endoscopic examination.* Cancer Lett 39 (suppl):32, 1988.
- 65) Torrado J, Blasco E, Cosme A, Gutierrez-Hoyos A, Arenas JI: *Expression of type I and type II blood group related in normal and neoplastic gastric mucosa.* Am J Clin Path 91:249,1989.
- 66) Czerniak B, Hertz F: *DNA distribution patterns in early gastric carcinomas- a Fuelgen - cytometric study of gastric brush smears.* Cancer 59:113,1987.
- 67) Mc Cartney JC, Camplejohn RS: *DNA flow cytometry of histological material from dysplastic lesions of human gastric mucosa.* J Pathol 150:113,1986
- 68) Noguchi M, Hirohashi S , Shimosato Y: *Histologic demonstration of antigens reactive with anti -p21 ras monoclonal antibody (RAP 5) in human stomach cancers.* J Natl Cancer Inst 77(2):379,1986
- 69) Ciclitira PJ, Mc cartney JC, Evan G: *Expression of c-myc in non malignant and premalignant gastrointestinal disorders.* J Pathol 151: 293,1987.

CAPITOLO 5

ANATOMIA PATOLOGICA

Questo capitolo tratterà dei soli tumori epiteliali maligni dal momento che tutti gli altri saranno oggetto di trattazione separata. Questo vale anche per alcuni particolari aspetti come l'Early Gastric Cancer, cui è dedicato un intero capitolo ed i polipi gastrici, che sono trattati insieme alle condizioni precancerose. Nella quasi totalità dei casi i tumori epiteliali maligni sono adenocarcinomi, ed è a questo istotipo che si fa riferimento quando si parla di cancro gastrico.

Numerosi sono stati i tentativi di classificazione del carcinoma dello stomaco: questi si sono via via basati sull'aspetto macroscopico, sui quadri istologici, sugli aspetti istomorfologici del tipo di crescita e sono stati tutti più o meno correlati con la prognosi.

CLASSIFICAZIONE MACROSCOPICA

La classificazione di Borrmann (1) è la più nota ma anche la più datata; tuttavia è ancora oggi molto diffusa grazie alla sua immediatezza e semplicità (Fig. 1).

La Japanese Research Society for Gastric Cancer ha recentemente stabilito di ridisegnare la classificazione macroscopica del carcinoma gastrico avanzato con maggiore sistematicità: di conseguenza è stato deciso di eliminare l'eponimo dalla classificazione, la quale si esprime semplicemente in quattro tipi; questi vengono individuati in base ai vecchi criteri definiti da Borrmann, rimasti comunque invariati, ma perfezionati e puntualizzati sulla scorta di acquisizioni più recenti.

I criteri di classificazione sono basati principalmente sulla presenza o assenza di limiti ben definiti, protrusione, escavazione o ulcerazione, indurimento mal definito, deformità (2).

I quattro tipi vengono definiti come segue:

Tipo I: protrusione polipoide;

Tipo II: escavazione circoscritta;

Tipo III: indurimento con ulcerazione;

Tipo IV: ispessimento diffuso.

Tipo I: protrusione polipoide

Caratterizzato da un'ampia protrusione elevata, polipoide o fungoide, spesso superiore a 3 cm, aggettante nel lume dello stomaco, a limiti ben definiti.

Di forma irregolare, a superficie ineguale, nodulare, lobulata o bernoccoluta, ricorda spesso il cavolfiore ed in molti casi è sessile con base di impianto più o meno ampia. Raramente sono presenti profonde ulcerazioni, più di

frequente erosioni o ulcere superficiali. La massa è di solito fragile, di colorito rosso scuro dovuto a congestione venosa e frequenti emorragie.

La sede è variabile, ma è molto più frequente nell'antro o in corrispondenza dell'angulus. In molti casi la lesione è unifocale.

Dal punto di vista istogenetico questo tipo di neoplasia riconosce due vie di sviluppo: a) trasformazione maligna di un polipo gastrico di tipo adenomatoso. b) tendenza del cancro alla crescita focale verso l'alto fin dalla sua fase intramucosa; quest'ultimo modello di sviluppo appare essere di gran lunga il più frequente.

Tipo II: escavazione circoscritta

Di solito tondeggiante, ampio (più di 2 cm), profondamente scavato nella parte centrale, con caratteristico aspetto crateriforme, a margini ben definiti. Il fondo del cratere è irregolare, con materiale in parte necrotico in parte emorragico, spesso ricoperto da essudato biancastro; caratteristico è l'aspetto "a bastione" assunto dalla mucosa ai margini del profondo cratere di forma ovoidale o circolare; di solito i margini sono ben definiti e non coesiste convergenza plicare.

Più frequente nell'antro, di solito localizzato sulla parete anteriore o posteriore, è accompagnato da ampie zone di metaplasia intestinale.

Deriva di solito da una lesione mucosa depressa, focale, superficiale e ben definita di meno di 1 cm di diametro; di solito è possibile notare l'elevazione marginale della mucosa soltanto quando la depressione centrale diventa più ampia e profonda.

Tipo III: induramento con ulcerazione

I margini di questa lesione sono spesso mal definiti, mentre un'ulcera superficiale, di solito di tipo secondario, è presente nella parte centrale della lesione indurativa. L'ulcera è di forma irregolare, di forma variabile, di solito non molto profonda; la mucosa attorno all'ulcera è più o meno elevata, ma non forma una definita parete marginale a causa della spiccata tendenza infiltrativa di questo tipo di neoplasia; la convergenza plicare è frequente, ma non così spiccata come nelle ulcere peptiche croniche.

Questo tipo è abbastanza frequente e si presenta come lesione intermedia tra il tipo II ed il tipo IV.

Tipo IV: ispessimento diffuso

Caratterizzato da un ispessimento ed indurimento della parete gastrica, in assenza di lesioni focali ben definibili. La neoplasia si presenta con una vasta estensione in superficie, con aspetti a placca e di infiltrazione in profondità fino a divenire transmurale con affioramento alla sierosa. Possono coesistere profonde ulcerazioni. Molto frequente nell'antro e nella zona dell'angulus.

La fase precoce di questo tipo di cancro è rappresentata da erosioni mucose di varia forma e dimensione, a margini spiccatamente irregolari; le cellule dimostrano una precoce e spiccata tendenza ad infiltrare la sottomucosa e a stimolare una estesa e tumultuosa crescita in senso laterale. Quando molto estesa essa dà luogo a intensa reazione desmoplastica con rigidità della parete che può portare a stenosi pilorica o a litite plastica.

Questa classificazione è stata ripresa e modificata da Kajitani (3) ed inserita nelle General Rules for the Gastric Cancer Study della Japanese Research Society for Gastric Cancer. La classificazione di Kajitani prevede infatti un tipo 0 a crescita superficiale, un tipo "localizzato" che corrisponde ai tipi I e II e un tipo "infiltrante", corrispondente ai tipi III e IV; è previsto infine un tipo "intermedio" che è il punto di passaggio tra i tipi II e III e che rappresenta una neoplasia ulcerata con spiccata tendenza infiltrativa.

Rapporti tra aspetto macroscopico e quadri istologici

L'aspetto macroscopico è stato correlato con il grado di differenziazione istologica (2, 4, 5): nei carcinomi polipoidi o comunque protrudenti, con limiti ben definiti nei confronti della mucosa circostante (tipo I) e nelle forme con profonde escavazioni circondate da mucosa sollevata con aspetti a "bastioni" (tipo II), il quadro istologico corrisponde ad un adenocarcinoma ben differenziato, a crescita espansiva o, secondo la classificazione di Lauren, ad un carcinoma di tipo intestinale. Al contrario, i carcinomi a margini mal definiti (tipo III) o quelli con ulcera in lesioni indurative (tipo IV) si rivelano in massima parte carcinomi indifferenziati o carcinomi diffusi sec. Lauren.

LE CLASSIFICAZIONI ISTOLOGICHE

Sono più recenti e complesse proprio in quanto rispecchiano le notevoli variabilità morfostrutturali e di differenziazione proprie del carcinoma gastrico.

a) La classificazione del W.H.O. (1977) (6)

È una classificazione strettamente descrittiva da molti criticata perché non offre rapporti con la prognosi. Prevede 4 tipi principali con alcuni sottotipi:

1. Adenocarcinoma: sono presenti quadri istologici simili talora alla mucosa gastrica, più spesso a quella intestinale, con notevole variabilità di aspetti da una zona all'altra.

a) *sottotipo Papillare:* è caratterizzato da processi epiteliali con asse vascolo connettivale centrale. Le cellule sono cilindriche o cubiche, ben differenziate, di solito con polarità conservate. È di solito una neoplasia molto ben differenziata: tuttavia il grado di atipia e l'indice mitotico sono molto variabili e individuano un adenocarcinoma che, nonostante l'ordine citoarchitettonico ben conservato, non sempre presenta un basso grado di malignità. È molto frequente nei tumori polipoidi aggettanti nel lume (Borrmann I).

b) *sottotipo Tubulare:* è presente una organizzazione cellulare in tubuli di dimensioni variabili, più o meno dilatati fino a presentare aspetti cistici. Le cellule, di solito cilindriche o cubiche, possono essere appiattite con accumuli di mucina. La differenziazione cellulare e il grado di anaplasia sono molto variabili.

c) *sottotipo Mucinoso:* caratterizzato dalla presenza di grandi quantità di mucina extracellulare. In alcuni casi sono presenti strutture simil ghiandolari ripiene di mucina, in altri laghi mucosi con cellule epiteliali sfaldate. Esistono due forme di citoarchitettura in questo sottotipo: 1) ghiandole rivestite da epitelio colonnare mucosecerente con mucina nell'interstizio (tipo ben differenziato); 2) catene di nidi irregolari di cellule circondate da muco (tipo scarsamente differenziato). Alcuni tumori presentano entrambi i quadri (7).

2. A cellule ad anello con castone: sono evidenti cellule isolate con citoplasma ripieno di mucine e nucleo spostato in periferia, che compongono più del 50% del tumore. Ne sono state descritte tre varietà:

- *classica* con nucleo picnotico spinto in periferia;

- *a cellule con citoplasma eosinofilo* contenente mucine e nucleo eccentrico;

- *a cellule simil calciformi* con citoplasma abbondante disteso da granuli secretori di mucina acida.

Il sottotipo a cellule con castone presenta una forte tendenza infiltrativa ed è associato di solito ad una notevole fibrosi; spesso corrisponde alla linite plastica.

3. Carcinoma Indifferenziato: non sono presenti strutture ghiandolari né altri aspetti riconducibili ad una architettura cellulare organizzata.

4. Carcinoma Adenosquamoso

Sono presenti entrambe le componenti, l'adenocarcinoma e il carcinoma squamoso. Da distinguere dall'Adc con spiccata metaplasia squamosa, che va classificato come adenocarcinoma.

5. Carcinoma a cellule squamose

Cellule che richiamano quelle dell'epitelio squamoso, nell'ambito delle quali tuttavia è sempre possibile identificare dei foci sparsi di Adenocarcinoma.

6. Carcinomi a Piccole Cellule

Simili per molti versi al microcitoma polmonare. A struttura solida o in foglietti, con talvolta strutture acinari e stroma vascolare. Le cellule contengono nuclei densi e granuli argirofilici che possono essere positivi per markers neuroendocrini alla serotonina, somatostatina gastrina etc.

Questa neoplasia è stata definita come adeno neuroendocrina in quanto, a fianco alle cellule summenzionate sono sempre presenti elementi adenocarcinomatosi.

7. Altri carcinomi

Forme piuttosto rare, sono rappresentate da coriocarcinoma, carcinoma embrionario, carcinoma a cellule parietali, carcinoma epatoide.

Il Grading

Secondo il WHO gli adenocarcinomi possono essere ulteriormente tipizzati considerando il grado di somiglianza citologica e architetturale nei confronti del tessuto di origine.

1) Ben differenziato G1: adenocarcinomi con una struttura ghiandolare regolare che spesso è sovrapponibile a quella dell'epitelio con metaplasia intestinale.

2) Moderatamente differenziato G2: grado di differenziazione intermedio tra ben differenziati e scarsamente differenziati.

3) Scarsamente differenziati G3: adc composti da ghiandole con marcate irregolarità da essere riconoscibili con difficoltà, o da singole cellule o gruppi di esse più o meno estesi con cellule mucosecarnenti o strutture pseudoghiandolari al loro interno.

4) Indifferenziati G4.

Il carcinoma a cellule a castone viene considerato G3 per definizione. I carcinomi a piccole cellule e i carcinomi indifferenziati sono considerati G4. I tumori G1 e G2 possono essere associati nella categoria "a basso grading", mentre i G3 e gli indifferenziati in quella "ad alto grading".

Il carcinoma intestinale di Lauren corrisponde di solito a forme G1-G2, raramente al G3, mentre il carcinoma diffuso è di solito associato a forme ad alto grading (G3-G4).

Possono coesistere diversi grading nello stesso tumore: in questo caso la categoria finale sarà appannaggio del grading più alto.

La riproducibilità, l'attendibilità e l'obiettività del grading sono però fonte di numerose discussioni, dal momento che non sempre viene interpretato in modo univoco da patologi diversi: Hermanek (7) riporta un test a cui si sono sottomessi 14 patologi i quali hanno dato un giudizio concorde sui medesimi campioni esaminati solo nel 63% dei casi.

La classificazione WHO non è giudicata soddisfacente riguardo alla prognosi della neoplasia. Anche se il carcinoma indifferenziato è prognosticamente più sfavorevole degli altri, non c'è differenza tra carcinoma a cellule a castone e gli altri tipi di ADC (8). Il grading infine non sembra fornire ulteriori informazioni prognostiche significative (9, 10).

b) La classificazione di Lauren (1965) (11)

Prevede un carcinoma di tipo intestinale ed un carcinoma di tipo diffuso, distinti tra loro da aspetti citomorfologici e istologici, dai caratteri della secrezione mucosa e dalla modalità di accrescimento (12). I carcinomi di tipo intestinale sono tumori ben differenziati: presentano struttura ghiandolare con formazioni papillare e secrezione mucinica acida che occupa i lumi ghiandolari. Le cellule sono pleomorfe, cubiche o cilindriche con presenza di orletto e spazzola, con nuclei ipercromatici e frequenti mitosi.

È spesso presente una cospicua componente infiammatoria stromale; sono evidenti frequenti variazioni di struttura tra il centro e la periferia, e il tumore si presenta complessivamente ben demarcato. La metaplasia intestinale è spesso concomitante. Nel 60% dei casi l'aspetto morfologico del tumore corrisponde ad una forma polipoide (Borrmann I).

I carcinomi di tipo diffuso sono costituiti da cellule solitarie o a piccoli gruppi, con aspetti solidi. I lumi giandolari, se presenti, sono piccoli e irregolari. Le cellule sono piccole e rotondeggianti, prive di orletto a spazzola: la secrezione mucosa si raccoglie per lo più nel citoplasma dando luogo ad aspetti ad anello con castone con nuclei non chiaramente visibili.

Il carcinoma di tipo diffuso presenta aspetti più uniformi e meno demarcati e tende a diffondersi rapidamente nella mucosa circostante. La proliferazione connettivale è molto marcata mentre la componente infiammatoria stromale è scarsa. La metaplasia intestinale è assai poco frequentemente associata con il carcinoma di tipo diffuso; esso corrisponde a forme macroscopiche infiltranti nel 43% dei casi, a forme ulcerate nel 26% e polipoidi nel 31%.

Di grande interesse è la diversa tendenza alla diffusione che i due tipi di Lauren mostrano nei confronti della mucosa circostante: nei carcinomi di tipo intestinale la diffusione microscopica oltrepassa i margini apparenti del tumore solo di pochi millimetri ed è con essi in diretta continuità; nei carcinomi di tipo diffuso l'infiltrazione microscopica della mucosa gastrica normale è spesso dimostrabile anche a distanza di parecchi centimetri dal bordo apparente della neoplasia. Questa diffusione si manifesta soprattutto in senso prossimale sotto forma di isole di tessuto neoplastico nella sottomucosa e sottosierosa che non sono in diretta continuità con il tumore. Il dato è di grande rilievo clinico: i due tipi di Lauren sembrano richiedere infatti differenti margini di clearance e quindi interventi chirurgici su di essi modulati. Nell'esperienza dell'Università di Erlangen riportata da Hermanek (8) si assiste ad una diminuzione significativa delle recidive locali e ad un altrettanto significativo incremento della sopravvivenza a distanza mantenendo margini appropriati soprattutto prossimali per ciascun tipo di neoplasia: questi sono stati fissati in 4-5 cm per tutte le forme precoci e per le forme avanzate ad istotipo intestinale, in 8-10 cm per quelle parimenti avanzate ma ad istotipo diffuso.

Nella serie di Lauren, basata su 1344 neoplasie gastriche, il 53% risultarono di tipo intestinale, il 33% di tipo diffuso ed il 14% inclassificabili perché troppo indifferenziate. Il tipo istologico appare correlato con la sopravvivenza: Lauren riporta una sopravvivenza dopo intervento demolitivo a 3 anni per il carcinoma diffuso del 35% e per il carcinoma intestinale del 43%; Stemmermann (13) rileva una sopravvivenza a 5 anni del 9.9% per il tipo diffuso e del 27.4% per il tipo intestinale. Attualmente il carcinoma di tipo diffuso è ritenuto una forma determinata geneticamente, caratterizzato da scarsa differenziazione e grande aggressività; al contrario il carcinoma di tipo intestinale sembra seguire comportamenti meno aggressivi e riconoscere una genesi più tipicamente legata a cause ambientali.

Tuttavia la classificazione di Lauren non è esente da critiche (14): il carcinoma intestinale è descritto con le caratteristiche di un adenocarcinoma differenziato mentre il diffuso sembra sovrapponibile ad un carcinoma indifferenziato; questo non corrisponde alla realtà, in quanto entrambi i tipi di Lauren mostrano vari tipi di differenziazione e di maturazione cellulare. Inoltre non tutti i carcinomi diffusi mostrano tendenza spiccatamente infiltrativa, che può essere al contrario appannaggio di molti carcinomi di tipo intestinale. Infine un discreto numero di casi risulta ancora inclassificabile.

c) La classificazione di Mulligan e Rember (15)

Ricalca la classificazione di Lauren, dividendo i carcinomi in tre diverse classi: a cellule mucose, a cellule intestinali, a cellule piloro-cardiali.

I primi due tipi sono riconducibili interamente allo schema di Lauren mentre l'ultimo rappresenta la vera innovazione: il carcinoma a cellule piloro-cardiali definisce neoplasie per lo più polipoidi, meno frequentemente ulcerate o necrotiche, abbastanza demarcate, molto frequenti nell'antro e nel cardias.

Sono costituiti da cellule cilindriche, mono o pluristratificate, a volte con vacuoli citoplasmatici, solitamente aggregate in papille; hanno una prognosi intermedia tra i due tipi di Lauren.

d) La classificazione di Ming (1977) (16)

I carcinomi gastrici vengono distinti in 2 tipi principali in relazione alle modalità di crescita e indipendentemente dal grado di differenziazione e di maturazione cellulare.

Il carcinoma a crescita espansiva tende a crescere per espansione di noduli o masse di elementi ghiandolari ad alta densità: il tumore presenta margini ben delimitati ed i tessuti circostanti ne risultano compressi.

È presente un intenso infiltrato linfoplasmacellulare nello stroma. Le forme a differenziazione ghiandolare sono prevalenti: tuttavia nel 9% dei casi si tratta di forme indifferenziate. Si sviluppa con grande frequenza nell'antro ed è di solito associato a quadri di gastrite cronica atrofica con metaplasia intestinale e displasia.

Presenta forti assonanze con il carcinoma intestinale di Lauren e macroscopicamente si presenta di solito come un tipo di Borrmann I o II.

Il carcinoma a crescita infiltrativa presenta spiccate caratteristiche di invasività: cresce infatti infiltrando con cellule isolate o a piccoli gruppi. Prevalgono le forme indifferenziate ma nel 19% presenta strutture ghiandolari. Non è solitamente associato a quadri di gastrite atrofica, di metaplasia intestinale o displasia.

Lo stroma presenta una forte componente fibrotica con scarsi infiltrati linfoplasmacellulari: l'aspetto macroscopico più frequente è quello della linit plastica.

La classificazione di Ming, pur ricalcando per molti versi quella di Lauren, risulta fortemente innovativa nei confronti di tutte le precedenti per le sue chiare implicazioni prognostiche: l'infiltrazione sarebbe indice di aggressività del tumore, l'espansione con infiltrato linfoplasmacellulare indice di minore malignità e migliore risposta difensivo-immunitaria dell'ospite (14).

Di fatto la prognosi del carcinoma a crescita espansiva è decisamente migliore presentando questi pazienti sopravvivenza quasi doppia rispetto a quelli con carcinomi a crescita infiltrativa (17).

Il limite di questa classificazione è dato dal fatto che la diagnosi istologica sec. Ming può essere stabilita soltanto sul pezzo operatorio; di conseguenza essa risulta di scarsa utilità sui prelievi biotici preoperatori e quindi nella programmazione terapeutica prechirurgica.

e) La classificazione di Haraguchi (1988) (18)

Individua tre tipi di carcinoma diversi secondo modelli di crescita microscopica.

1. *crateriforme*: rappresenta uno stadio di passaggio tra le forme precoci e le avanzate, presenta una prognosi più favorevole.

2. *colonnare*: si configura in uno stadio più avanzato; è caratterizzato da penetrazione in profondità e infiltrazione. Malignità intermedia.

3. *esofitico*: si caratterizza per la crescita sottominata e la larga base di impianto. Corrisponde al carcinoma diffuso di Lauren e infiltrante di Ming. È la variante con prognosi peggiore.

f) La classificazione di Fiocca (19, 20)

Fiocca (19, 20) individua, sulla base di moderne tecniche immunoistochimiche, 4 tipi cellulari fondamentali: Foveolare, Mucopeptidico, Intestinale Colonnare, Caliciforme. Sebbene siano spesso presenti nel carcinoma gastrico cellule indifferenziate o scarsamente differenziate e nonostante sia frequente imbattersi nella stessa neoplasia e talvolta nella medesima area della stessa neoplasia in gruppi di cellule con vari gradi di differenziazione, tuttavia esiste una tendenza della cellula neoplastica a differenziarsi lungo una delle quattro linee cellulari summenzionate. Così le cellule intestinali colonnari e le cellule caliciformi sono presenti prevalentemente negli adenocarcinomi, le cellule mucopeptiche e caliciformi nei carcinomi di tipo diffuso, le cellule foveolari nei carcinomi precoci in fase intramucosa, le cellule producenti pepsinogeno sia nei carcinomi di tipo intestinale che diffuso.

Per la verità questa distinzione si rivela artificiosa in quanto sia nei carcinomi intestinali che nei diffusi sono stati trovati essenzialmente gli stessi tipi cellulari: infatti le cellule caliciformi ed intestinali colonnari costituiscono

una notevole componente di molti carcinomi diffusi, mentre la differenziazione mucopeptica rappresenta spesso una importante quota dei tumori intestinali. Le cellule foveolari infine possono essere ugualmente rappresentate in entrambi i tipi di cancro.

La spiegazione può risiedere nel fatto che la tendenza delle cellule neoplastiche a formare aggregati e strutture ghiandolari o a rimanere isolate o in piccoli aggregati dispersi nello stroma sia in relazione alla capacità di tali cellule di sviluppare giunzioni intercellulari, di produrre membrane basali e di interagire con il tessuto connettivo circostante. Questa capacità può venire persa (carcinomi diffusi) o mantenuta (carcinomi intestinali) in ciascuna delle linee cellulari, sebbene i sistemi giunzionali delle cellule caliciformi, mucopeptiche e foveolari appaiano più labili di quello delle cellule intestinali colonnari. La perdita dell'aggregabilità e della forza di coesione intercellulare non significa necessariamente immaturità o scarsa differenziazione cellulare: questi tumori dovrebbero essere interpretati non come "indifferenziati", ma come "non strutturati".

CORRELAZIONI TRA LE VARIE CLASSIFICAZIONI

Il carcinoma di tipo intestinale di Lauren corrisponde generalmente all'adenocarcinoma tubulare, papillare o mucinoso, per lo più moderatamente ben differenziato, raramente a scarsa differenziazione.

Il carcinoma di tipo diffuso corrisponde al carcinoma a cellule a castone, ad adenocarcinomi scarsamente differenziati o a carcinomi indifferenziati. Il carcinoma a crescita espansiva di Ming corrisponde grossolanamente al carcinoma intestinale di Lauren, e quello a crescita infiltrativa al tipo diffuso.

Circa il 45-50 % dei carcinomi gastrici sono adenocarcinomi di tipo tubulare, il 20% sono carcinomi a cellule a castone, e meno del 5% sono carcinomi indifferenziati. Gli adenocarcinomi papillari o mucinosi sono rappresentati per il 5-10% ciascuno (21, 22).

Nell'esperienza ACOI su 4278 casi operati e reclutati per lo studio (linfomi esclusi), il 93% furono classificati come adenocarcinomi, il 5,5% come carcinomi solidi, l'1,5% come altre forme; il grading risultò G1 nel 10,4% dei casi, G2 nel 28%, G3 nel 34,6%, Gx nel 27%.

In relazione alla classificazione di Lauren, su 1134 cancri dello stomaco dell'Erlangen Cancer Center il 48,8% fu classificato come intestinale ed il 51,2% come diffuso; per quanto riguarda la classificazione di Ming, il 42,9% si dimostrò a crescita espansiva ed il 57,1% a crescita infiltrativa (7).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Borrmann R: *Geshwulste des Magens und duodenumis*. In: "Handbuck der Spezieller pathologischen anatomie und istologie". Henka F., Lubasch O. eds, Berlin J. Springer vol. 4:865; 1926.
- 2) Nagayo T: *Classification of gastric carcinoma*. In "Gastric Cancer", Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E Eds, Springer Verlag Tokyo, p. 53, 1993.
- 3) Nishi M, Nakajima T, Kajitani T: *The Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study and an analysis of treatment results based on the rules*. In "Cancer of the stomach", Preece P, Cuschieri A, Wellwood J. Eds., Grune and Stratton, London, pp. 107; 1986.
- 4) Bearzi I, Ranaldi R: "Early gastric cancer. A morfologic study of 41 cases". Tumori vol. 68:223; 1982.
- 5) Sakita T, Oguro Y, Takasu S e coll.: "The development of endoscopic diagnosis of early carcinoma of the stomach". Jpn. J. Clin. Oncol. 1:113; 1971.
- 6) Oota K, Sobin LH: *Histological typing of gastric and aesophageal tumors. International histological classification of tumors n. 18*. Geneva WHO, pp. 38; 1977.
- 7) Hermanek P., Wittekind C: *Histological typing and grading of gastric carcinomas*. In "Gastric cancer", Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E Eds, Springer Verlag Tokyo, p. 40, 1993.
- 8) Hermanek P: *Precancerous conditions and lesions, classification and prognosis*. In: "Gastric Carcinoma - Classification, Diagnosis and Therapy", Hotz J., Meyer H.J., Schmoll H.J. Eds Springer Verlag Berlin, pp. 16; 1989.
- 9) Hermanek P: *Magenkerzinom. Typing, grading, staging*. In "Magenkerzinom: epidemiologie, pathologie, therapie nachsorge". Gall FI, Hermanek P., Normig D. Eds., W. Zuckschwerdt Munich, pp. 36; 1986.
- 10) Craven J: *Prognostic indices in stomach cancer*. In "Pointers to cancer prognosis". Stall BA Ed, Martinus Nigholl, Dordrecht pp. 322; 1987.

- 11) Lauren P: *The two histological man types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma*. Acta Pathol Microbiol Scand., 64:31; 1965.
- 12) Bigotti A, Sciarretta F, Bigotti G: *Anatomia e istologia patologica*. In "I tumori dello stomaco", M. Lopez. Ed., SEU Roma, pp. 15; 1989.
- 13) Stemmermann Gn, Brown C: *A survival study of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma*. Cancer 33:1190; 1974.
- 14) Andreoni B: *Neoplasie dello stomaco*. In: "Manuale di oncologia chirurgica", Staudacher V., Andreoni B., Costa A, Eds, Masson, Milano pp.389; 1988.
- 15) Mulligan RM, Rember RR: *Histogenesis and biologic behaviour of gastric carcinoma*. Arch. Pathol. 58:1; 1974.
- 16) Ming SC: *Gastric carcinoma. A pathobiological classification*. Cancer 39:2475; 1977.
- 17) Di Tondo U, Visca P, Pecorella I et al.: *Anatomia patologica delle neoplasie dello stomaco*. In "I tumori delle prime vie digestive" Battelli J., Crespi M., Lopez M., et coll. Eds. Monduzzi Editore Spa. Bologna vol. XIV:79; 1981.
- 18) Haraguchi M, Okamura T, Sugimachi K: *Accurate prognostic value of morphovolumetric analysis of advanced carcinoma of the stomach*. Surg. Gynaec. Obstet vol. 165:335; 1987.
- 19) Fiocca R, Villani L, Tenti P et al: *Characterization of four main cell types in gastric cancer: foveolar, mucopeptic, intestinal columnar and goblet cells*. Path res pract, 182:308, 1987.
- 20) Fiocca R, Villani L, Cornaggia M et al: *La caratterizzazione istologica e le linee cellulari differenziate del carcinoma gastrico in fase iniziale ed avanzata*. In "I tumori dello stomaco", Mazzeo F, Forestieri P Eds, Ses Editrice, Napoli, p. 67, 1989.
- 21) Rhode H, Gebbensleben B, Bauer P et al: *Has there been any improvement in the staging of gastric cancer? Findings from the German Gastric Cancer TNM Group*. Cancer, 64:2465, 1989.
- 22) Siewert JR, Botcher K, Roder JD et al and the German Gastric Carcinoma Study Group: *Prognostic relevance of systematic lymphnode dissection*. Br J Surg, 80:1015, 1993.

CAPITOLO 6

STADIAZIONE

Il concetto di stadiazione, inteso come tentativo di raggruppare le neoplasie in gruppi e sottogruppi definiti da caratteristiche comuni, non è molto antico: la prima classificazione del cancro dello stomaco, basata su valutazioni eminentemente cliniche, compare infatti in letteratura nel 1966, pubblicata dalla Union International Contre le Cancer (UICC), e viene modificata già due anni dopo, in considerazione dei grandi progressi fatti in quel periodo dalla radiologia e dalla endoscopia digestiva (1).

Quasi contemporaneamente, nel 1969, nasce la Task Force on Stomach Cancer nell'ambito dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC), che stila una sua classificazione TNM basata sulla descrizione del tumore primitivo, del coinvolgimento dei linfonodi regionali, della presenza di metastasi a distanza, il tutto riportato significativamente alla sopravvivenza (2,3).

La base della stadiazione era costituita dalla descrizione della profondità di penetrazione del tumore nella parete gastrica, al tempo della diagnosi iniziale.

Nel frattempo in Giappone la Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) andava elaborando un modello di stadiazione basato su un accuratissimo studio clinico - strumentale preoperatorio cui faceva riscontro un'altrettanto accurato studio sul pezzo operatorio della profondità di infiltrazione della parete gastrica e della diffusione linfonodale (4).

I numerosi tentativi di arrivare ad una terminologia comune fallirono: si manifestarono numerose divergenze sui criteri di valutazione dei parametri patologici e soprattutto sull'attendibilità prognostica della valutazione clinica pretrattamento.

Successivamente fu dapprima introdotto (1978) e poi rimosso (1983) il termine di "resezione ad intento curativo" perché ritenuto non specifico (5,6); grandi discussioni insorsero sull'interpretazione del parametro T4 fino alla richiesta di non classificare i tumori come T4 se non resecati e quindi senza esame del pezzo operatorio da parte del patologo.

La classificazione divenne alquanto confusa nella sua terminologia, con lo sviluppo di una stadiazione clinica, chirurgica e patologica (post-gastrectomia); l'interpretazione dei termini "gastrectomia" e "resezione" fece rilevare notevoli differenze nei loro significati da paese a paese.

Nel Dicembre del 1984, alle Hawaii, i maggiori esperti del mondo in tema di carcinoma gastrico in rappresentanza della UICC, della American Joint Committee (AJC) e della Japanese Joint Committee (JJC), proposero una nuova classificazione TNM basata sullo studio della AJC su quasi 5000 casi (7) che confermava l'importanza del fattore T e della sede della neoplasia nella prognosi a distanza, e su quello della JJC su più di 11000 casi (8).

Finalmente nel Maggio 1985 la UICC e la AJC presentarono un sistema unificato di staging basato sul TNM (9,10).

Nonostante si discuta ancora riguardo ad alcuni punti specifici, quali ad esempio l'opportunità della suddivisione del I stadio in due sottogruppi IA ed IB, ed alcuni criteri adottati dai Giapponesi nella classificazione delle stazioni linfonodali e nel concetto di radicalità, tuttavia l'accordo internazionale tra le tre massime organizzazioni mondiali è considerato oggi soddisfacente

Verranno ora descritti il sistema TNM e la classificazione giapponese, evidenziandone le principali differenze.

IL SISTEMA TNM

Il TNM (11) comprende una classificazione clinica pre-trattamento ed una patologica postchirurgica, ed è usato soltanto per i carcinomi.

La classificazione clinica pretrattamento, indicata come cTNM o semplicemente come TNM è basata sui dati raccolti prima del trattamento attraverso l'esame obiettivo, le tecniche di immagine, l'endoscopia, le biopsie, le esplorazioni chirurgiche ed altri esami specifici.

La classificazione patologica (istopatologica post-chirurgica), indicata come pTNM, è basata sui dati raccolti prima del trattamento, integrati o modificati da quelli ottenuti con la chirurgia e gli esami patologici.

In generale il cTNM è considerato la base per la scelta del trattamento e il pTNM quello per la definitiva valutazione prognostica, nonché per il reclutamento per eventuali terapie adiuvanti.

Classificazione Clinica

L'esatta definizione dei parametri TNM in fase prechirurgica è di grande importanza ai fini della programmazione terapeutica.

Mentre la diffusione intraluminale della neoplasia può essere correttamente individuata con la radiologia tradizionale (parietografia a doppio contrasto) e con l'endoscopia, non altrettanto si può dire per altri importanti parametri; la sensibilità e la specificità delle tecniche diagnostiche non invasive riguardo alla penetrazione della neoplasia nelle diverse tuniche della parete gastrica, alla presenza e alla sede di metastasi linfonodali e di metastasi a distanza sono ancora oggetto di discussione.

La stadiazione clinica può essere distinta in due fasi, una preoperatoria ed una intraoperatoria, che si integrano a vicenda.

a) Stadiazione Preoperatoria

1. Radiologia ed endoscopia

In condizioni ottimali l'indagine radiologica consente una corretta diagnosi ed una precisa definizione dell'estensione del T in percentuali vicine al 90% (12,13).

L'esperienza giapponese con le tecniche a doppio contrasto ha conseguito risultati eccellenti, in grado di definire con esattezza lesioni tra 5 mm. e 1 cm. nel 73% dei casi (14).

D'altra parte, nonostante gli entusiasmi suscitati dalla tecnica a doppio contrasto, sembra che questa non offra alcun vantaggio reale sulla radiologia tradizionale (15), anche se le lesioni cardiodiastiche vengono evidenziate molto meglio con la prima.

L'esame radiologico rimane un mezzo rapido, poco costoso, esente da rischi e di grande utilità, pur se alcuni endoscopisti occidentali sottolineano il fatto che la radiologia non sia necessaria per la diagnosi del carcinoma gastrico; tale argomentazione peraltro non è mai stata suffragata dal raffronto tra le due metodiche.

In Giappone le due metodiche sono invece ritenute complementari, anche perché l'attendibilità dell'esame radiografico è altissima: Maruyama riporta che su 235 carcinomi gastrici avanzati diagnosticati radiologicamente e sottoposti successivamente ad esame endoscopico-biopsico, il 94% fu confermato istologicamente; la frequenza dei carcinomi misconosciuti all'esame radiografico fu dell'1.5%, mentre con l'esame endoscopico questa salì al 4.5%. In un campione di 383 pazienti con cancro gastrico, la sensibilità dell'esame radiografico fu del 97.1% (falsi negativi 11/383=2.9%), e la sua specificità del 32.4% (falsi positivi 5629/17391); nello stesso periodo, la sensibilità dell'esame endoscopico fu del 98.8% (falsi negativi 7/601=1.2%) e la sua specificità del 39.7% (falsi positivi 2011/5060) (16).

L'endoscopia è una metodica oggi molto ben tollerata e sicura, con complicanze praticamente assenti (17); la sua accuratezza è riportata in percentuali variabili dall'86 al 98% (18,19).

La biopsia è parte integrante dell'esame, e risulta più accurata ed agevole nei tumori esofitici, dove sono sufficienti un prelievo alla base ed uno sull'apice della neoformazione, piuttosto che negli infiltranti, nei quali sono necessarie biopsie multiple e ripetute anche nello stesso punto, ciascun morso rappresentando un campione di tessuto prelevato più in profondità.

I prelievi dovrebbero essere da 4 a 10 poiché la probabilità di trovare un campione positivo per tessuto neoplastico aumentano progressivamente con il numero delle biopsie eseguite (20), fino ad arrivare al 99.8% con dieci prelievi (21).

Anche le dimensioni del morso della pinza da biopsia sembrano in grado di influenzare l'accuratezza del prelievo (22).

Un ausilio prezioso è dato dalla citologia ottenuta con tecniche di lavaggio e spazzolamento, specie in lesioni più difficilmente accessibili alla biopsia, come nelle stenosi piloriche o nelle lesioni sopraangolari della piccola curva; è consigliabile comunque associare sempre la citologia alla biopsia, possibilmente facendola precedere alla biopsia stessa.

2. Ultrasonografia

È un'indagine oggi molto usata per la sua maneggevolezza, basso costo e non invasività, pur tenendo conto che non tutte le parti dello stomaco risultano ben visualizzabili con questa metodica.

Per quanto riguarda il parametro T essa riesce ad individuare i cinque strati in cui è suddivisa la parete gastrica con la tipica immagine "a bersaglio" (23): il primo strato ad alta ecogenicità, più il secondo, ipoecogeno, corrispondono alla mucosa; il terzo strato, iperecogeno, corrisponde alla sottomucosa; il quarto strato di nuovo ipoecogeno, corrisponde alla muscolare propria, mentre il quinto, iperecogeno, rappresenta la sottosierosa e la sierosa (24). Modificazioni in senso patologico si evidenziano con l'ispessimento della parete gastrica in forma di espansione circolare o di massa solida, per lo più rotondeggiante o ovoidale (25).

L'ispessimento parietale, pur se in misura meno evidente, è associato anche a lesioni non neoplastiche, come spesso accade nella gastrite cronica, rendendo a volte difficile la diagnosi differenziale.

È possibile evidenziare modificazioni patologiche discrete che comportano la distruzione di uno o più strati della parete, anche nei casi di Early Gastric Cancer (23); è stato possibile riconoscere un'alterazione della parete nel 67% dei casi con stomaco vuoto e nell'85% con stomaco ripieno d'acqua. I tumori distali sono più facilmente riconoscibili perché più facilmente accessibili.

Di regola, l'ultrasonografia è in grado di stabilire con esattezza la profondità di infiltrazione della neoplasia nella parete gastrica in percentuali oscillanti tra il 75 e l'85% (25,26), limitatamente alle neoplasie distali.

Metastasi linfonodali sono state individuate nel 69% dei casi in cui l'esame fu eseguito con lo stomaco ripieno d'acqua: questa percentuale scende al 33% con lo stomaco vuoto (23). La sua attendibilità diagnostica è comunque ritenuta piuttosto bassa nella valutazione del parametro N, sia per il suo limitato potere risolutivo, che per l'impossibilità di fornire ulteriori informazioni sulla natura della linfadenopatia eventualmente individuata.

Per quanto riguarda le metastasi epatiche, l'ecografia è ritenuta estremamente efficace e precisa, raggiungendo una specificità superiore al 90%, pur presentando una sensibilità variabile tra il 37 ed il 68 % (27,28,29).

Grandi aspettative ha suscitato l'ENDOSONOGRAFIA, in grado di dare un giudizio millimetrico sul parametro T, grazie alla possibilità di riconoscere con grande precisione le cinque tuniche della parete gastrica (24). Sono molto ben definibili le dimensioni e la sede della neoplasia, la sua diffusione locale e profondità di infiltrazione, il coinvolgimento degli organi vicini, la presenza di metastasi linfonodali nelle stazioni perigastriche.

Hiki (30) riporta un'accuratezza diagnostica del 93% nei tumori limitati alla mucosa, e del 69.8% in quelli sottomucosi; l'accuratezza diagnostica della metodica riportata da questo autore è del 82.9% per l'Early Cancer e dell'87% per l'Advanced; per la totalità della casistica di 221 casi esaminati, l'attendibilità è stata dell'84%.

Tio (31) riporta una grande attendibilità per quanto riguarda il parametro T in 72 casi studiati: la sua definizione dimostrò un'accuratezza dell'84%, e, nel dettaglio, del 77% per i T1, del 93% per i T2, del 81% per i T3, dell'87% per i T4. Una sottostadiazione si verificò in 4 pazienti (5,6%), una sovrastadiazione in 7 (9,7%).

Risultati leggermente meno favorevoli, anche perché relativi a casistiche più ristrette, sono stati ottenuti da De Giuli (32), con un'affidabilità globale del 76,1%.

Ohashi (24) riporta un'attendibilità globale del 67% su 171 pazienti, con una sottostima in 26 pazienti (15%), dei quali in 16 non fu possibile rilevare una ancorché discreta invasione sierosa.

A fronte di questi ottimi risultati, l'uso della Endosonografia per la definizione delle metastasi linfonodali è invece controverso: la metodica consente una precisa localizzazione dei linfonodi probabilmente metastatici ed uno studio più adeguato della loro morfologia; i linfonodi metastatici sono visualizzati come ipoecogeni e chiaramente demarcati, con una densità simile a quella dell'echo-pattern della lesione primitiva, mentre i linfonodi non neoplastici risultano iperecogeni, a margini meno definiti, con densità superiore a quella della neoplasia. I linfonodi infiammatori possono non essere differenziabili da quelli neoplastici sulla base degli echo-patterns, della forma e dei margini; di conseguenza sono possibili falsi positivi e falsi negativi (31).

Nell'esperienza di Tio (31) i falsi positivi furono 15 su 30 (50%), i falsi negativi 6 su 42 (14%); l'accuratezza dell'esame nello staging linfonodale fu del 50% per gli N0, del 61,5% per gli N1, dell'89,7% per gli N2. L'accuratezza globale fu del 68%.

3. Tac

Esame di grande valore nelle neoplasie sconfinite dalla parete gastrica a comprimere o infiltrare organi vicini, viene ritenuto meno efficace nel distinguere l'infiltrazione nell'ambito dei vari strati della parete (23). La definizione del T3 non sempre trova rispondeva anatomopatologica, mentre nel T4 essa è stata riportata in percentuali variabili dal 54 al 90%, con falsi positivi e falsi negativi; Grote (23) riporta due falsi positivi su 13 casi di infiltrazione pancreatico da tumori della parete posteriore.

In uno studio di Triller (33) su 40 pazienti, i risultati della TAC messi in confronto con l'esame istologico, mostrarono un'accuratezza del 90% per il parametro T, del 52,5% per l'N, dell'80% per l'M, e del 72,5% per lo stadio. Il giudizio di reseccabilità fu corretto nell'80% dei casi.

Le difficoltà maggiori insorgono nelle regioni del cardias e dell'antro, dal momento che queste sono oblique rispetto al piano di sezione della TAC, e vengono quindi tagliate tangenzialmente. Ne derivano artificiali ispessimenti della parete gastrica, causa di errori di valutazione.

Moss (34) è arrivato a ha proposto una stadiazione TAC su 22 pazienti con adenocarcinoma comprovato (Tab. 1).

Tab. 1 - Stadiazione TAC sec. Moss

Stadio I	Masse intraluminali, senza ispessimento parietale
Stadio II	Ispessimento parietale > 1 cm e masse esofitiche
Stadio III	Ispessimento parietale e diffusione ad organi adiacenti
Stadio IV	Ispessimento parietale e metastasi a distanza

L'identificazione di linfonodi metastatici viene riportata in altre esperienze con un'accuratezza tra il 70 ed il 75%. I linfonodi paraortici e del tripode celiaco possono essere individuati meglio di quelli strettamente perigastrici. I falsi negativi sono di solito per linfonodi inferiori a 5 mm, misura che è sotto il limite di risoluzione delle attuali apparecchiature (23).

L'accuratezza della TAC nella diagnosi di metastasi a distanza presenta una specificità tra l'85 ed il 100%, quindi con una pressoché effettiva scomparsa dei falsi positivi, ma con una sensibilità tra il 28 e l'80% dei pazienti con una neoplasia digestiva (35, 36, 37).

La RMN è in grado di mostrare gli stessi ispessimenti della parete gastrica della TAC; per quanto riguarda lo studio dei linfonodi, essa sembrerebbe leggermente favorita in quanto è più agevole la loro dissociazione dai vasi sanguigni.

4. Immunoscintigrafia

Il test è basato sull'uso di anticorpi monoclonali marcati: esperienze preliminari (38) con anticorpi anti CEA marcati con I131 hanno dato risultati incoraggianti per quanto riguarda l'individuazione del solo parametro T, mentre la possibilità di individuare con questa metodica i linfonodi locoregionali metastatici sembra ancora assai remota. Vi sono ancora parecchi interrogativi sull'applicabilità della metodica, che merita di essere tenuta in buona considerazione in attesa di anticorpi monoclonali a più alta specificità.

5. Laparoscopia

È certamente un presidio di grande utilità nella stadiazione del carcinoma gastrico, soprattutto perché in grado di evitare laparotomie esplorative inutili se non dannose; giova qui ricordare il 16,6% di mortalità operatoria per chirurgia non resettiva fatto registrare dal Gruppo di Studio ACOI sul Carcinoma Gastrico.

Numerose esperienze (39,40,41) testimoniano della utilità di questo presidio in questo senso, con la massima efficienza e precisione soprattutto nel diagnosticare la carcinosi peritoneale, spesso non evidenziabile, specie se discreta, con nessun'altra metodica, e le metastasi epatiche, nei confronti delle quali si è dimostrata significativamente più precisa di altri tests, compresa la stessa ecografia.

b) Stadiazione Intraoperatoria

Lo staging intraoperatorio, considerato come primo gesto da compiere nel corso dell'intervento, è un atto propedeutico a tutti gli altri. L'esplorazione della lesione primitiva, la valutazione della sua estensione intraluminal e sierosa, la valutazione della sua eventuale diffusione linfatica e/o ematogena nelle stazioni ed organi bersaglio fanno parte di una metodologia indispensabile per una corretta scelta terapeutica.

Ciononostante gli errori sono frequenti, in parte dovuti alla difficoltà di interpretare i reperti macroscopici, in parte ad approcci metodologici scorretti.

L'esplorazione del campo operatorio deve avere le caratteristiche della "Staging laparotomy" (42) con biopsie multiple e test diagnostici complementari.

L'ultrasonografia intraoperatoria può contribuire alla corretta definizione del parametro T (43) sia nei cancri in fase early che negli avanzati. La metodica si rivela molto utile nella localizzazione degli EGC nei quali la sua accuratezza è del 93% (43), nella valutazione della diffusione della lesione nelle tuniche della parete gastrica e soprattutto nella delimitazione dei margini della neoplasia, specie in senso laterale. Nell'esperienza di Machi (44)

l'estensione laterale della neoplasia, sia precoce che avanzata, fu giudicata correttamente con la palpazione nel 47% dei casi, mentre con l'ecografia intraoperatoria il giudizio fu corretto nell'87% dei casi..

La metodica si rivela di utilità anche nella valutazione della diffusione linfatica, mettendo in evidenza i linfonodi aumentati di volume, sfruttando la possibilità di evidenziare ghiandole delle dimensioni fino a 3 mm.; rimane peraltro un esame a bassa specificità, con alto numero di falsi positivi, data la difficoltà di distinguere i linfonodi metastatici da quelli infiammatori.

Un criterio semeiologico di diagnosi differenziale viene suggerito da ricercatori italiani (45) che hanno esaminato con l'ultrasonografia in vitro una serie di 53 linfonodi normali e metastatici. I linfonodi non metastatici erano invariabilmente caratterizzati da una linea iperecogena centrale rispetto al loro asse maggiore, che corrispondeva alla parte più interna della midollare della ghiandola. I 25 linfonodi nei quali la linea iperecogena centrale era assente, si rivelarono sede di metastasi nell'84% dei casi.

L'ultrasonografia intraoperatoria rappresenta un'esame di grande attendibilità nella definizione delle metastasi epatiche, raggiungendo livelli di sensibilità e di specificità superiori al 95% (28, 44, 46).

Il Washing Peritoneale rappresenta un elemento di grande novità nella stadiazione del cancro dello stomaco; infatti nelle General Rules and Recommendations del supplemento al TNM 1993, viene introdotto tra gli altri il concetto che la positività citologica eseguita sul liquido di lavaggio peritoneale viene classificata come M1 (47).

Maruyama (48) aveva già dato a questo parametro grande valenza, avendo constatato che dei 7 pazienti con citologia positiva sugli 89 considerati (7.9%), nessuno era sopravvissuto a cinque anni, nonostante gli altri parametri consentissero di esprimere un giudizio di curabilità. Tutti i pazienti considerati mostrarono una progressione di malattia con recidiva peritoneale.

Dello stesso parere è Boku (49) che attribuisce un preciso significato prognostico all'invasione sierosa ed al reperto di cellule libere in peritoneo.

Altri studi giungono a conclusioni diverse: nell'esperienza di Abe (50) il washing peritoneale si dimostra del tutto inefficace nella predittività della recidiva.

Sta di fatto che il risultato positivo dell'esame citologico con tecniche convenzionali dipende dalla entità della superficie sierosa interessata, che deve essere di almeno 20 cm. quadrati (51).

L'introduzione delle tecniche immunoistochimiche basate sull'uso degli anticorpi monoclonali anti cellule epiteliali si è dimostrata in grado di incrementare la percentuale di individuazione di cellule neoplastiche libere in cavità addominale.

L'esperienza dell'Istituto Tumori "Regina Elena" di Roma.

Allo scopo di stabilire il reale valore della citologia peritoneale, il materiale di lavaggio proveniente da 110 pazienti affetti da carcinoma gastrico è stato sottoposto sia ad esame morfologico che a tipizzazione immunoistochimica con un pannello composto da tre anticorpi monoclonali (B72.3, AR3, BD5) selezionati sulla base della loro reattività immunoistochimica.

La combinazione dei tre reagenti infatti è in grado di riconoscere il 35% dei carcinomi gastrici indipendentemente dall'istotipo.

I lavaggi peritoneali sono stati effettuati iniettando 250 ml. di soluzione fisiologica a 37° C nelle regioni sopra e sottomesocolica all'atto della laparotomia. Il liquido raccolto in contenitori eparinati, veniva sottoposto a centrifugazione ed il sedimento, dopo eventuale lisi delle emazie con tampone tris NH₄Cl, risospeso a una concentrazione di 1x10⁶ cellule/ml. I citocentrifugati in parte venivano utilizzati per l'analisi morfologica convenzionale dopo colorazione con il metodo di Papanicolau, in parte fissati per 10 minuti in acetone freddo per i saggi immunocitochimici.

I risultati ottenuti hanno dimostrato che il 22% dei 59 carcinomi di tipo intestinale presentava cellule neoplastiche libere nel peritoneo; con metodica immunocitochimica questa percentuale è salita al 32%; nei 51 carcinomi diffusi si è passati dal 25% di positività con citologia convenzionale al 41% con metodica immunocitochimica.

Lo scorporo dei dati per valori di parametro T ha consentito di osservare una differenza del 13% a favore della metodica immunoistochimica in 56 T3 (23% di positività morfologica vs. 36% con Ac monoclonali), del 9% in 32 T4. Il dato più sorprendente tuttavia è relativo ai 12 casi T2: in nessuno di essi la citologia convenzionale era risultata positiva mentre, nella stessa serie, in ben 4 casi era stato possibile dimostrare cellule neoplastiche libere in

peritoneo con la metodica immunocitochimica. Da notare che i 4 casi con immunocitochimica positiva presentavano metastasi linfonodali.

Per quanto riguarda i rapporti con lo stadio TNM, la citologia convenzionale si rivela attendibile se paragonata alla metodica immunocitochimica soltanto negli stadi precoci ed in quelli avanzati.

Negli stadi III la citologia convenzionale è in grado di individuare cellule neoplastiche nel 22% dei casi vs. il 44% della metodica immunocitochimica: questo equivale a dire che se la citologia convenzionale può far migrare allo stadio IV un paziente su cinque, è anche vero che un altro paziente su cinque rimane sottostadiato perché la metodica dà un falso negativo.

La differenza più eclatante tuttavia è rilevabile nello stadio II: a fronte del 6% di positività con citologia convenzionale, si rileva il 29% di positività con metodica immunocitochimica, che offre quindi un'attendibilità 5 volte maggiore (Tab. 2).

Tab. 2 - Comparazione tra diagnosi citologica e immunocitochimica di lavaggi peritoneali ottenuti da pazienti con carcinoma gastrico di differente stadio

Stadio	Numero di casi	Diagnosi	
		Citologica	Immunocitochimica
IA-IB	17	0	0
II	17	1/17* (6%)	5/17 (29%)
IIIA-IIIB	45	10/45 (22%)	20/45 (44%)
IV	31	15/31 (48%)	15/31 (48%)
TOTALE	110	26/110 (24%)	40/110 (36%)

A conclusioni simili giunge il gruppo di Siewert (52) che in una serie di 118 pazienti ottiene positività alla citologia convenzionale nel 5% dei casi, che diventa il 20% quando i campioni vengono esaminati con metodica immunocitochimica.

Questi dati sono tanto più importanti se confrontati con la prognosi: l'analisi della sopravvivenza in un gruppo di 53 pazienti ogni stadio della nostra casistica con almeno due anni di follow-up fa rilevare una differenza statisticamente significativa tra i gruppi washing negativo / washing positivo (Fig 1).

La presenza di cellule neoplastiche nella cavità addominale ha dunque un impatto significativo sulla sopravvivenza e non è condizionata esclusivamente dall'affioramento del T alla sierosa, essendosi verificata nel 20% dei pazienti con neoplasia T2 che presentavano però in tutti i casi metastasi linfonodali.

L'esame citologico con metodica immunocitochimica dà una concreta possibilità di individuare questi pazienti ad alto rischio di recidiva.

L'uso di anticorpi monoclonali sta d'altra parte allargando il suo campo di applicazione nello staging: è attualmente in fase di sperimentazione il Neoprobe, sonda in grado di rilevare anticorpi monoclonali marcati con un tracciante, in grado di fissarsi elettivamente sia sulla neoplasia che sui linfonodi metastatici. Attualmente l'apparecchiatura viene sperimentata soprattutto sui tumori del colon-retto (38,53); se ne attendono esperienze più ampie con anticorpi dotati di maggiore specificità per esprimere un giudizio, che allo stato attuale risulta impossibile da formulare seppure il principio informatore sia affascinante ed assolutamente innovativo.

La valutazione della diffusione linfatica può essere facilitata dalla *iniezione di India Ink* in un linfonodo perigastrico; la diffusione del colorante si verifica entro 10-15 minuti dall'iniezione, evidenziando le vie di diffusione linfatica preferenziale della neoplasia (54).

La stessa manovra può esser fatta per via endoscopica, il giorno precedente l'intervento, con l'iniezione di ch40 nella neoplasia.

CLASSIFICAZIONE PATOLOGICA

Sono previste 4 sottosedì anatomiche: Cardias, Fondo, Corpo, Antro e Pileo.

I tumori del cardias possono interessare l'esofago distale e i carcinomi esofagei primitivi possono interessare l'area cardiale; le rispettive attribuzioni vengono stabilite in base ai seguenti criteri:

a) il tumore viene classificato come esofageo se piú del 50% interessa l'esofago, altrimenti viene attribuito allo stomaco;

b) se la neoplasia è equidistante dalla giunzione esofagogastrica o è situata al livello della giunzione stessa, si segue il criterio istologico: i carcinomi a cellule squamose, quelli a piccole cellule e gli indifferenziati sono attribuiti all'esofago, gli adenocarcinomi ed i carcinomi ad anello con castone sono attribuiti allo stomaco;

c) in assenza di esofago di Barrett, un adenocarcinoma che interessi il cardias e l'esofago inferiore è molto probabilmente di origine gastrica.

Parametro T

La definizione patologica del tumore primitivo (pT) richiede l'asportazione del tumore o una biopsia tale da consentire la determinazione della piú alta categoria del pT (Tab. 3).

Tab. 3 - Parametro T. Tumore primitivo

TX	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Non segni di tumore primitivo
Tis	Ca in situ: tumore intraepiteliale senza invasione della lamina propria
T1	Tumore che invade la lamina propria o la sottomucosa
T2	Tumore che invade la muscolare propria o la sottosierosa
T3	Tumore che infiltra la sierosa (peritoneo viscerale) senza invasione delle strutture adiacenti
T4	Tumore che invade le strutture adiacenti

Per classificare una neoplasia come pT1/T2/T3, è necessario che l'esame patologico del pezzo asportato chirurgicamente non presenti residui tumorali macroscopicamente evidenti sui margini di sezione o che, in caso di polipectomia endoscopica, i margini risultino indenni all'esame microscopico.

L'invasione del mesocolon trasverso è considerata analoga all'invasione del legamento gastro-colico, ed è classificata come T2 se il peritoneo viscerale che la ricopre non è perforato. Lo stesso dicasi per l'invasione diretta del grande omento. I noduli tumorali nel grande omento che risultano separati dal tumore primitivo, son classificati come metastasi peritoneali a distanza.

La penetrazione o perforazione della sierosa viscerale deve essere confermata da esame istologico di biopsie o pezzi operatori o dall'esame citologico di campioni ottenuti per scraping della sierosa soprastante il tumore.

Per classificare un pT4 è necessaria la conferma microscopica di invasione di strutture adiacenti come milza, colon trasverso, fegato, diaframma, pancreas, parete addominale, surrene, rene, intestino tenue, retroperitoneo.

La diretta diffusione del tumore in un organo adiacente (fegato,colon trasverso) va valutata come T/pT e non come metastasi a distanza; la diffusione diretta del tumore primitivo nei linfonodi regionali è invece classificata come metastasi linfonodale. I casi rari con estensione diretta in un organo o struttura adiacente non compresi nelle definizioni di T sono classificati con la piú alta categoria di T.

Le "Skip metastases", foci tumorali multipli nella mucosa o sottomucosa, non sono considerati nella classificazione TNM; devono essere distinti dai tumori primitivi sincroni, e codificati come tumori multipli.

Parametro N

La valutazione patologica dei linfonodi regionali (pN) richiede la rimozione di un numero di linfonodi sufficiente a dimostrare l'assenza di metastasi nei linfonodi regionali (pN0) e a determinare la più alta categoria di pN.

I linfonodi regionali sono quelli perigastrici lungo la piccola (1,3,5) e la grande curva (2,4a,4b,6) ed i linfonodi situati lungo l'arteria gastrica sinistra (7), l'arteria epatica comune (8), la splenica (10,11) e il tripode celiaco (9). L'interessamento di altri linfonodi intraaddominali come gli epatoduodenali (12), i retropancreatici (13), i mesenterici (14) ed i paraaortici (16), viene classificato come metastasi a distanza.

Per classificare un paziente come pN0 è necessario avere un campione di linfadenectomia regionale che comprenda più di 15 linfonodi.

Il pN1 richiede la conferma microscopica di metastasi in almeno un linfonodo perigastrico entro 3 cm dal margine del tumore primitivo.

Il pN2 richiede la conferma microscopica di metastasi in almeno un linfonodo perigastrico a più di 3 cm dal margine apparente del tumore primitivo o di metastasi nei linfonodi situati lungo le arterie gastrica sinistra (7), epatica comune (8), splenica (10,11), o tripode celiaco (9).

Talvolta il tumore interessa più di una sede o sottosedo: in questo caso i linfonodi regionali sono quelli relativi alle sedi e sottosedo interessate.

In caso di carcinoma del moncone gastrico, i linfonodi nel mesentere dell'ansa intestinale usata per l'anastomosi sono classificati come linfonodi regionali.

Un nodulo neoplastico superiore a 3 mm situato nel tessuto connettivo di un'area di drenaggio linfatico del tumore primitivo, senza aspetti istologici di struttura linfonodale residua, è classificato come metastasi linfonodale regionale nella categoria N.

Parametro M

L'accertamento patologico di metastasi a distanza implica l'esame microscopico.

La citologia peritoneale positiva basata sulla laparoscopia o sulla laparotomia prima di ogni altra procedura chirurgica, è classificata come M1.

Parametro R

Differenze prognostiche di grande importanza derivano da questo parametro.

R0 equivale ad assenza di tumore residuo; R1 residuo tumorale microscopico; R2 residuo tumorale macroscopico. Di conseguenza soltanto R0 corrisponde ad una resezione potenzialmente curativa, mentre la prognosi è da considerarsi sfavorevole per le altre due categorie.

Tab. 4 - Raggruppamento per stadi

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadio II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0

Stadio IIIB	T3	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadio IV	T4	N2	M0
	ogni T	ogni N	M1

IL SISTEMA GIAPPONESE: The general rules for gastric cancer study in surgery and pathology

Le “General Rules” (4,55), pubblicate a cura della Japanese Research Society for Gastric Cancer fin dal 1962, sono ampiamente accettate in tutto il Giappone e comunque note in tutto il mondo; anche le registrazioni internazionali del cancro dello stomaco a cura del WHO sono attualmente redatte secondo queste regole.

I principali caposaldi su cui si basano le General Rules sono:

a) Reperti macroscopici

1) Localizzazione del Tumore

Lo stomaco è diviso classicamente in terzo superiore, medio, inferiore da linee immaginarie che uniscono i punti di trisegmentazione di piccola e grande curva. Quando il cancro è limitato ad una delle tre parti, queste vengono indicate con C la superiore, M la media ed A l’inferiore. Se la lesione si estende al di là delle linee di divisione, la lettera corrispondente alla porzione primariamente coinvolta (ad es C) verrà associata alla lettera corrispondente alla porzione infiltrata in via secondaria (ad es M, con risultato CM); le parti coinvolte possono essere 3, nel qual caso si darà sempre la precedenza a quella più interessata e che comunque è presumibilmente la sede di partenza del cancro, con eventuale uso di lettere aggiuntive in caso di interessamento dei segmenti in continuità con lo stomaco, E per l’esofago, D per il duodeno.

La circonferenza dello stomaco individuata da un piano di sezione antero-posteriore viene inoltre divisa in quattro parti uguali comprendenti la piccola curva (Min), la grande curva (Maj), la parete anteriore (Ant), la parete posteriore (Post).

2) Profondità dell’invasione parietale

- T1: Invasione di mucosa e sottomucosa
- T2: Invasione della muscolare propria o della sottosierosa
- T3: Penetrazione del tumore nella sierosa
- T4: Invasione delle strutture adiacenti

Il piccolo e grande omento, l’esofago ed il duodeno non sono considerati strutture adiacenti. I tumori con estensione intramurale all’esofago ed al duodeno sono classificati con la profondità dell’invasione di grado maggiore in ciascuno di essi, ivi compreso lo stomaco.

3) Tipi macroscopici

Tipo 0: Tumori superficiali, piatti con o senza minime elevazioni o depressioni sul piano mucoso.

Tipo 0 I: Protrudente

Tipo 0 IIa: Superficiale elevato

Tipo 0 IIb: Piatto

Tipo 0 IIc: Superficiale depresso

Tipo 0 III: Escavato

Tipo 1: Tumori polipoidi, nettamente demarcati dalla mucosa circostante, di solito con larga base d’impianto

Tipo 2: Carcinomi ulcerati con margini rilevati e nettamente demarcati

Tipo 3: Carcinomi ulcerati a limiti definiti, infiltranti nella parete circostante

Tipo 4: Carcinomi diffusamente infiltranti, in cui l'ulcerazione non è di solito marcata

Tipo 5: Carcinomi non classificabili nei tipi precedenti

I sottotipi del Tipo 0 si riferiscono all'Early Gastric Cancer e si applicano a tutti i tumori superficiali piatti riconducibili ad un EGC, indipendentemente dalla profondità di invasione istologica.

Molti EGC mostrano tipi combinati, come ad es. una lieve depressione associata ad una elevazione sul piano mucoso, IIc + IIa. Nei tipi combinati, viene descritto per primo il tipo occupante l'area più vasta, seguito dal tipo successivo.

La definizione del Tipo 0 I e del Tipo 0 IIa sono le seguenti:

Tipo 0 I: La lesione presenta uno spessore più che doppio rispetto alla mucosa normale.

Tipo 0 IIa: La lesione presenta uno spessore doppio o meno che doppio della mucosa normale

4) Linfonodi

• Linfonodi Regionali

I linfonodi regionali dello stomaco vengono numerati classificati come segue:

1) paracardiale destro; 2) paracardiale sinistro; 3) piccola curva; 4) grande curva, divisi in 4sa = lungo i vasi brevi, 4sb = lungo i vasi gastroepiploici di sinistra, 4d = lungo i vasi gastroepiploici di destra; 5) sovrapilorici; 6) sottopilorici; 7) arteria gastrica sinistra; 8) arteria epatica comune, divisi in 8a = gruppo anterosuperiore ed 8p = gruppo posteriore; 9) tripode celiaco; 10) ilo splenico; 11) arteria splenica; 12) ligamento epatoduodenale; 13) faccia posteriore del pancreas; 14) radice del mesentere, divisi in 14 A = arteria mesenterica superiore, 14 V = vena mesenterica superiore; 15) vasi colici medi; 16) paraortici, suddivisi in 16a1= hiatus aortico, 16a2 = periaortici nella zona compresa tra il margine superiore del tronco celiaco al margine inferiore della vena renale sinistra, 16b1 = periaortici nella zona compresa tra il margine inferiore della vena renale sinistra al margine superiore dell'arteria mesenterica inferiore, 16b2 = periaortici nella zona compresa tra il margine superiore dell'arteria mesenterica inferiore alla biforcazione aortica; 17) superficie anteriore della testa del pancreas; 18) lungo il margine inferiore del pancreas; 19) sottodiaframmatici; 20) hiatus esofageo; 105) paraesofagei (1/3 superiore esofago toracico); 106) paratracheali; 107) biforcazione tracheale; 108) paraesofagei (1/3 medio esofago toracico); 109) ilo polmonare 110) paraesofageo destro(1/3 inferiore dell'esofago toracico); 111)sovradiaframmatici; 112) mediastino posteriore.

• Metastasi linfonodali

N0: Nessuna evidenza di metastasi

N1: Metastasi nei linfonodi di Gruppo 1, con assenza di metastasi nei Gruppi 2,3,4.

N2: Metastasi nei linfonodi di Gruppo 2, con assenza di metastasi nei Gruppi 3,4.

N3: Metastasi nei linfonodi di Gruppo 3, con assenza di metastasi nel Gruppo 4

N4: Metastasi nei linfonodi di Gruppo 4.

Le stazioni vengono poi classificate in tre gruppi, variabili con la sede della neoplasia primitiva (Tab. 5)

Tab. 5 - Classificazione dei linfonodi e loro raggruppamento in livelli, dipendenti dalla localizzazione del tumore primitivo nello stomaco

Localizzazione Gruppi	AMC,MAC, MCA,CMA	A, AM, AD	MA, M, MC	C, CM
gruppo 1 (N1)	1,2,3,4sa, 4sb,5,6	3,4sa, 4sb, 4d,,5,6	1,3,4sa, 4sb, 4d,5,6	1,2,3,4sa,sb
gruppo 2 (N2)	7,8a,9,10,11	1,7,8a,9	2,7,8a,9,10,11	4d, 5, 6, 7, 8a, 9, 10, 11, 20
gruppo 3 (N3)	8p,12,13,14V,17, 18, 20,110	2, 8p, 10, 11, 12, 13, 14V, 17, 18		8p,12,13,14V,17, 18 17, 18, 19
gruppo 4 (N4)	14A, 15, 16a2-b1,	14A, 15, 16a2-b1,	14A, 15, 16a2-b1,	14A, 15, 16a2-b1,

I linfonodi dei gruppi 1,2,3 sono rispettivamente denominati N1, N2, N3. I linfonodi distanti localizzati al di là del gruppo 3 sono classificati come N4.

5) *Classificazione delle metastasi peritoneali*

P0: assenza di metastasi peritoneali.

P1: Metastasi al peritoneo adiacente, senza metastasi peritoneali a distanza.

P2: Alcune metastasi peritoneali disseminate a distanza.

P3: Numerose metastasi peritoneali a distanza.

Si intende per peritoneo adiacente quello del piccolo e grande omento.

Metastasi ovariche con disseminazione peritoneale vanno classificate come P2

I risultati dello studio citologico della superficie peritoneale, del washing peritoneale, o dell'ascite dovrebbero essere descritti sotto la sigla cy seguita dai simboli (-) o (+).

6) *Classificazione delle metastasi epatiche*

H0: Assenza di metastasi epatiche.

H1: Metastasi limitate ad un lobo, (dext) o (sin).

H2: Alcune metastasi disseminate ad entrambi i lobi.

H3: numerose metastasi disseminate ad entrambi i lobi.

L'invasione diretta del fegato è da intendersi come T4.

7) *Metastasi a distanza*

M0: assenza di metastasi a distanza, con l'esclusione delle metastasi peritoneali ed epatiche.

M1: metastasi a distanza, con l'esclusione di metastasi peritoneali ed epatiche.

La categoria M1 viene poi ulteriormente specificata:

BRA: Encefalo; LYM: metastasi nei linfonodi al di là del gruppo 4 sono considerate M1; MAR: Midollo osseo; MEN: Meningi; OSS: Ossee; PLE: Pleura; PUL: Polmonari; SKI: Cute; OTH: Altro

8) *Raggruppamento in Stadi*

Stadiazione Chirurgica

	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>	<i>P0,H1,N0,1,2</i>
T1 (M,SM)	Ia	Ib	II	IIIa	IVa
T2 (MP,SS)	Ib	II	IIIa	IIIb	IVa
T3 (SE)	II	IIIa	IIIb	IVa	IVa
T4 (SI)	IIIa	IIIb	IVa		
P1,H0,T1,2,3	IVa	IVa	IVa		
					IVb

I tumori T4 coinvolgenti due organi dovranno essere classificati allo stadio IVb.

Tutti i fattori: T,N,P,H,M sono essenziali per il raggruppamento in stadi. Se alcuni fattori sono non certi, la stadiazione chirurgica dovrebbe essere classificata come "sconosciuta".

La stadiazione conclusiva, stilata anche sulla base dei referti patologici, si sovrappone esattamente alla precedente.

b) Procedure operatorie

1) *Tipo di intervento chirurgico*

a) Resezioni gastriche: Gastrectomia Totale, Gastrectomia Distale, Gastrectomia Prossimale, Wedge Resection o Gastrectomia Segmentaria, Altre Resezioni

b) Resezione Mucosa Chirurgica

c) Anastomosi

d) Laparatomia Esplorativa

e) Altri Interventi

La resezione mucosa endoscopica dovrebbe essere esclusa dai trattamenti chirurgici. La resezione gastrica dopo trattamento endoscopico deve essere registrata come resezione gastrica. La resezione a tutto spessore della parete gastrica dovrebbe essere classificata come wedge resection. “Altri Interventi” includono la gastrostomia, la digiunostomia etc.

2) *Resezioni associate*

Tutte le strutture resecate con il tumore principale (milza, fegato, colon trasverso, ovaio etc) dovrebbero essere registrate. Il piccolo e grande omento, il foglietto anteriore del mesocolon trasverso, l'esofago addominale, e la prima porzione duodenale non sono compresi in questa categoria.

3) *Margini di Sezione*

OW(-): Trancia di sezione prossimale indenne

OW(+): Trancia di sezione prossimale invasiva.

AW(-): trancia di sezione distale indenne

AW(+): trancia di sezione distale invasiva.

I margini prossimale e distale dovrebbero essere registrati in millimetri al fine della valutazione della curabilità della resezione gastrica.

4) *Linfoadenectomia*

D0: Resezione gastrica comprendente l'asportazione incompleta dei linfonodi N1

D1: Resezione gastrica comprendente l'asportazione incompleta dei linfonodi N1

D2: Resezione gastrica comprendente l'asportazione incompleta dei linfonodi N1, N2

D3: Resezione gastrica comprendente l'asportazione incompleta dei linfonodi N1, N2, N3

D4: Resezione gastrica comprendente l'asportazione incompleta dei linfonodi

5) *Radicalità della Resezione Gastrica*

La curabilità della resezione viene valutata su criteri chirurgici e patologici, come segue:

Radicalità A: Nessun residuo neoplastico, alta probabilità di intervento curativo

Radicalità B: Nessun residuo neoplastico, ma non valutabile come curabilità A

Radicalità C: Presenza di residuo neoplastico.

Valutazione chirurgica.

La radicalità A implica resezioni che soddisfino tutte le seguenti condizioni: T1 o T2; N0 trattato con D1,2,3,4 o N1 trattato con D2,3,4; M0, P0, H0; margine distale e prossimale a più di 10 mm.

Valutazione Conclusiva

La radicalità A implica le stesse condizioni della valutazione chirurgica, in più confermate dall'esame patologico; il margine di sezione verificato istologicamente a più di 5 mm.

c) **Classificazione istologica**

1) *Tipi Istologici*

Tipi comuni:

- ADC Papillare (pap)
- ADC Tubulare (tub), ben differenziato (tub1), moderatamente differenziato (tub2)
- ADC scarsamente differenziato (por), solido (por1), non solido (por2)
- Carcinoma a cellule a castone (sig)
- ADC mucinoso (muc)
- Tipi Speciali:
- Carcinoma Adenosquamoso
- Carcinoma squamoso
- Carcinoide
- Altri

2) Relazioni tumore-stroma

Tipo Scirroso (sci): stroma abbondante; Tipo Intermedio (int): quantità di stroma è intermedia tra il tipo scirroso ed il midollare; tipo Midollare (med): lo stroma è scarso

3) Quadri di crescita infiltrativa del tumore nei tessuti circostanti

INF alfa: crescita espansiva ed un distinto confine dai tessuti circostanti

INF beta: categoria intermedia tra alfa e gamma

INF gamma: crescita infiltrativa e limiti indistinti dai tessuti circostanti

4) Profondità di invasione

- Strati della parte gastrica

Tonaca mucosa, inclusa la muscolaris mucosae: m; Tonaca sottomucosa: sm;

Tonaca muscolare propria: pm; Tela sottosierosa: sm; Tonaca sierosa: s

- Classificazione della profondità di invasione

Si considera lo strato più profondo sede di infiltrazione neoplastica.

Se il tumore invade la muscolare propria, la profondità di invasione è classificata come ss, sottosierosa.

- Invasione della sierosa

se (serosa exposed): invasione neoplastica alla superficie sierosa e nella cavità peritoneale

si (serosa infiltrating): Invasione neoplastica nelle strutture adiacenti (escluse grande e piccolo omento)

5) Invasione linfatica

ly0: assenza di invasione linfatica

ly1: Minima invasione linfatica

ly2: Moderata invasione linfatica

ly3: marcata invasione linfatica

5.1 Standardizzazione del metodo di sezione dei linfonodi da esaminare.

Il metodo di sezione dei linfonodi da esaminare ve chiaramente definito come segue:

1) vengono esaminate sezioni seriate di tutti i linfonodi asportati

2) la sezione va fatta in tre tempi: se la metastasi non è evidente in un campione preparato con una sezione attraverso l'ilo verso la porzione centrale ogni singolo linfonodo asportato, vengono eseguite altre due sezioni parallele su ciascun lato della prima sezione.

6) Invasione venosa

v0: assenza di invasione venosa

v1: minima invasione venosa

v2: moderata invasione venosa

v3: marcata invasione venosa

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La disamina dei due principali e più diffusi sistemi di stadiazione del cancro dello stomaco consente alcune considerazioni.

Il sistema TNM (56) appare più schematico e sintetico rispetto alle General Rules, che peraltro consentono una caratterizzazione anatomo chirurgica e patologica estremamente più analitica ed accurata. C'è da rilevare come l'ultima edizione delle "Rules" del Maggio 1995 (55) risulti più schematica e semplificata rispetto alle precedenti, di più agevole lettura e comprensione.

Qualche perplessità sorge nella consultazione della classificazione linfonodale: infatti, mentre nell'ultima edizione del sistema TNM (1987) (56) le stazioni N3 non vengono più riportate perché considerate M1, nella classificazione giapponese vengono riportate addirittura le stazioni N4 (sovradiaphragmatiche, paraesofagee del terzo inferiore, medio e superiore, tracheali, dell'ilo polmonare etc) sotto la voce di linfonodi regionali, pur se la loro rimozione è condizionata a localizzazione alte estese all'esofago ed è considerata opzionale in gran parte dei casi (55).

Le differenze più significative tra le due classificazioni si manifestano nelle rispettive definizioni del concetto di radicalità oncologica.

Il sistema TNM si affida al parametro R, definendo con R0 la radicalità oncologica assoluta di una resezione senza residuo neoplastico, con R1 la radicalità oncologica relativa di una resezione con residuo microscopico, con R2 una resezione palliativa con residuo macroscopico. Questa definizione appare piuttosto semplicistica ed ancora troppo affidata al giudizio soggettivo del chirurgo, al quale, come si ricorderà, era delegata, nella classificazione TNM del 1978, la possibilità di classificare uno stadio IV come III se, a suo giudizio, la resezione fosse stata condotta ad "intento curativo"; questa definizione è stata abolita nella più recente edizione del TNM, che però conserva la discrezionalità, seppure senz'altro più marginale, di definire un intervento come oncologicamente radicale in base a criteri non del tutto obbiettivi. La valutazione della radicalità esula dall'affioramento alla sierosa del T, esula dal livello di coinvolgimento linfonodale e dal livello corrispondente di linfectomia, dai caratteri della metastatizzazione nell'ambito dei linfonodi stessi, dall'eventuale spillage di cellule neoplastiche dai linfonodi medesimi, dall'eventuale metastatizzazione a distanza per via celomatica, dall'invasione delle vene o dei linfatici peritumorali etc.

Le Japanese Rules (4,55) non sono certamente perfette, ma cercano di risolvere con maggiore obbiettività il giudizio di radicalità, che è affidato al chirurgo e al patologo, i quali entrambi hanno a disposizione, nella formulazione di detto giudizio, "regole" estremamente precise da rispettare.

Così le resezioni curative vengono definite da vari parametri: H0, assenza di metastasi epatiche; P0 assenza di metastasi peritoneali documentate anche con il Washing all'inizio dell'intervento; OW-, AW-, assenza di infiltrazione neoplastica microscopica dei margini di sezione prossimale e distale dello stomaco; invasione sierosa < se cioè in assenza di cellule neoplastiche presenti sulla superficie sierosa ed esposte alla cavità peritoneale; D>N+ cioè il livello di dissezione linfonodale, comunque strettamente codificato, di livello comunque superiore al più alto livello di metastatizzazione linfonodale trovato; nell'ultima edizione delle Rules le stazioni linfonodali da asportare dei vari livelli sono state accuratamente enumerate e messe in relazione con la sede della neoplasia.

Pur se ancora carenti dei fattori prognostici più moderni, dei quali si tratterà in apposito capitolo (ploidia, DNA index, percentuale di cellule in fase S, fattori di crescita), le Japanese Rules sembrano più convincenti anche se meno sintetiche e sicuramente più complesse del TNM.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kennedy BJ: *Staging of gastric cancer*. In "Gastric Cancer", Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E Eds, Springer Verlag Tokyo, pp 102, 1993.
- 2) Kennedy BJ: *TNM classification for stomach cancer*. Cancer, 26:971, 1970.
- 3) American Joint Committee on Cancer: *Stomach cancer. Manual for staging cancer*. Lippincott, Philadelphia, pp 71, 1977.
- 4) Japanese Research Society for Gastric Cancer: *The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology*. Jap. J Surg, 11(2):127, 1981.
- 5) American Joint Committee on Cancer: *Stomach cancer. Manual for staging cancer*. Lippincott, Philadelphia, pp 71, 1978, Kennedy 4.

- 6) American Joint Committee on Cancer: *Stomach cancer. Manual for staging cancer*. Lippincott, Philadelphia, pp 67, 1983, Kennedy 5.
- 7) Curtis RE, Kennedy BJ, Myers MH, Hankey BF: *Evaluation of AJC stomach cancer staging: an analysis of 1275 SEER patients*. *Semin Oncol*, 12:21, 1985b, Kennedy 7.
- 8) Miwa K: *Evaluation of the TNM classification of stomach cancer for its rational stage grouping*. *Jpn J. Oncol* 14:385, 1984, Kennedy 8.
- 9) Kennedy BJ: *Evaluation of the international gastric cancer staging classification*. *Scand. J. Gastroenterol.*, 22:8, 1987, Kennedy 9.
- 10) Kennedy BJ: *The unified international gastric cancer staging classification system*. *Scand. J. Gastroenterol.* 22:11, 1987, Kennedy 10.
- 11) UICC, TNM Classification of Malignant Tumors, 4th Edition, Hermanek P, Sobin LH Eds, Springer Verlag Berlin, 1987.
- 12) Kurtz RC, Sherlock P: *Carcinoma of the stomach*. In "Bockus Gastroenterology", Berck JE, Haubrich WS, Kalser MH et al Eds, WB Saunders, Philadelphia, pp 1278, 1985.
- 13) Shirakabe H, Maruyama M: *Neoplastic disease of the stomach*. In "Alimentary tract radiology", Magulis AR, Burhenne HJ eds, CV Mosby, St Louis, pp 271, 1983.
- 14) Kurihara M, Shirakabe H, Yarita T et al: *Diagnosis of small early gastric cancer by x-ray, endoscopy and biopsy*. *Cancer Detect Prev* 4:377, 1981.
- 15) Gelfand DW, Otto DJ: *Single vs double contrast gastrointestinal studies: critical analysis of reported statistics*. *AJR* 137:523, 1981.
- 16) Maruyama M: *Comparison of radiology and endoscopy in the diagnosis of gastric cancer*. In "Cancer of the Stomach", Preece P, Cuschieri A, Wellwood J Eds, Grune and Stratton London, p. 121, 1986.
- 17) Schuman BM: *Upper gastrointestinal endoscopy*. In "Bockus Gastroenterology", Berck JE, Haubrich WS, Kalser MH et al Eds, WB Saunders, Philadelphia, pp 564, 1985.
- 18) Llanos O, Guzman S, Duarte I: *Accuracy of the first endoscopic procedure in the differential diagnosis of the gastric prognosis*. *Ann Surg* 195:224, 1982.
- 19) Sekons DH, Mc Sherry CK, Calhoun WF et al: *Contribution of endoscopy to diagnosis and treatment of gastric cancer*. *Am J Surg* 147:662, 1984.
- 20) Sancho-Poch FJ, Balanzo J, Ocana J et al: *An evaluation of gastric biopsy in the diagnosis of gastric cancer*. *Gastrointest Endosc* 24:281, 1978.
- 21) Dekker W, Tytgat GN: *Diagnostic accuracy of fiberoendoscopy in the detection of upper gastrointestinal malignancy. A follow-up analysis*. *Gastroenterology* 73:710, 1977.
- 22) Siegel M, Barkin JA, Rogers AJ et al: *Gastric biopsy: a comparison of biopsy forceps*. *Gastrointest Endosc* 29:35, 1983.
- 23) Grote R, Meyer HJ, Milbradt H, Jahne J, Heintz P: *Clinical staging of gastric cancer by ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance tomography*. In "Gastric Carcinoma. Classification, Diagnosis and Therapy", Hotz J, Meyer H J, Schmoll H J Eds, Springer Verlag Berlin, p. 41, 1989.
- 24) Ohashi S, Nakazawa S, Yoshino J: *Endoscopic ultrasonography in the assessment of invasive gastric cancer*. *Scand J Gastroenterol* 24:1039, 1989.
- 25) Derchi LE, Biggi E, Rolandi GA et al: *Sonographic staging of gastric cancer*. *Am J Roentgenol* 140:273, 1983.
- 26) Grosser G, Brambs HJ, Wimmer B et al: *Sonographische darstellung und beurteilung von Magenvandveränderungen*. *Fortschr Roentgenstr.* 147:79, 1987.
- 27) Angelini L, Caratozzolo M, Lirici MM, Cassese M, Merlino R, Liverani A: *Staging of M+ Clinically silent gastric cancer*. In "Staging and treatment of gastric cancer". Cordiano C, De manzoni G Eds, Piccin, Padova, 1991.
- 28) Sigel B, Machi J, Yamashita Y et al: *Intraoperative ultrasound of liver and pancreas*. *Adv Surg* 21:213, 1987.
- 29) Machi J, Isomoto H, Yamashita Y et al.: *Intraoperative ultrasonography in screening for liver metastases from colorectal cancer: comparative accuracy with traditional procedures*. *Surgery* 101(6):678, 1987.
- 30) Hiki Y, Kida M: *Preoperative staging of T by endoscopy and endoscopic ultrasonography for diagnosing the degree of gastric cancer invasion*. In "Staging and treatment of gastric cancer". Cordiano C, de Manzoni G Eds, Piccin Padova, p. 161, 1991.
- 31) Tio TL, Schouwink MH, Cikot LM, Tytgat GNJ: *Preoperative TNM classification of gastric carcinoma by endosonography in comparison with the pathological TNM system: a prospective study of 72 cases*. *Hepatogastroenterol* 36:51, 1989.
- 32) De Giuli M, Andriulli A, Recchia S et al: *Staging preoperatorio del carcinoma gastrico. affidabilità dell'ecoendoscopia nella valutazione dei parametri T ed N*. *Chirurgia* 4:164, 1991.
- 33) Triller J: *CT in advanced gastric carcinoma: Is exploratory laparotomy avoidable?* *Eur J Radiol* 6:181, 1986.
- 34) Moss AA, Schnyder P, Marks W, Margulis AR: *Gastric adenocarcinoma: a comparison of the accuracy and economics of staging by computed tomography and surgery*. *Gastroenterology* 80:45, 1981.
- 35) Sussman SK, Halvorsen RA, Illescas FF: *Gastric adenocarcinoma. CT versus surgical staging*. *Radiology* 167:335, 1988.
- 36) Dehn TCB, Reznick RH, Nockler IB et al: *The preoperative assessment of advanced gastric cancer by computed tomography*. *Br J Surg* 71(6):413, 1984.
- 37) Wilson MA: *Metastatic disease of the liver*. In "Modern imaging of the liver", Wilson MA, Ruzicka FF Eds, Marcel Dekker Inc, new York-Basel, pp 631, 1989.
- 38) Juhl H: *New approaches in gastric cancer research: monoclonal antibodies in diagnosis and therapy*. *Hepato-Gastroenterol* 36:27, 1989.
- 39) Gross M, Banciewicz J, Ingram G: *Assessment of gastric cancer by laparoscopy*. *Br Med J* 288:1577, 1984.
- 40) Shandall A, Johnson C, Celestin LR: *Assessment of gastric cancer by laparoscopy*. *Br Med J* 288:1918, 1984.

- 41) Possik RA, Franco EL, Pires DR et al: *Sensitivity, specificity and predictive value of laparoscopy for the staging of gastric cancer and for the detection of liver metastases*. Cancer 58:1, 1986.
- 42) Rhode H: *A surgeon's checklist for a standardized staging procedure in patients with cancer of the stomach*. Scand J Gastroenterol 22(suppl 133):36, 1987.
- 43) Fracastoro G, de Manzoni G, Mazzeo GI, Macrì A: *Staging of gastric cancer and surgical choices*. In "Staging and treatment of gastric cancer". Cordiano C, de Manzoni G Eds, Piccin Padova, pp 190, 1991.
- 44) Machi J et al: *the detection of gastric and esophageal tumor extension by high resolution ultrasound during surgery*. World J Surg 11:664, 1987.
- 45) Rubaltelli L, Proto E, Salmaso R et al: *Sonography of abnormal lymphnodes in vitro: correlatio of sonographic and histologic findings*. AJR 155:1241, 1990.
- 46) Rifkin MD, Rosato FE, Branch M: *Intraoperative ultrasound of the liver. An important adjunctive tool for decision making in the operating room*. Ann Surg 205(5):466, 1987.
- 47) Hermanek P, Wittekind C: *News of TNM and its use for classification of gastric cancer*. World J Surg 19:491, 1995.
- 48) Maruyama K: *Diagnosis of invisible peritoneal metastasis: cytologic examination by peritoneal lavage*. In "Staging and treatment of gastric cancer". Cordiano C, de Manzoni G Eds, Piccin, Padova pp180, 1991.
- 49) Boku T, Nakane Y, Minoura T et al.: *Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells*. Br J Surg 77:436, 1990.
- 50) Abe S, Yoshimura H, Tabara H et al.: *Curative resection of gastric cancer: limitation of peritoneal lavage cytology in predicting the outcome*. J Surg Oncol 59(4):226, 1995.
- 51) Kaibara N, Iltuka Y, Kimura A et al.: *Relationship between area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric cancer*. Cancer 60:136, 1987.
- 52) Sendler A, Dittler HJ, Feussner H et al.: *Preoperative staging of gastric cancer as precondition for multimodal treatment*. World J Surg 19:501, 1995.
- 53) Martin SE: *Identification of adenocarcinoma in cytospin preparation of effusion using monoclonal antibody B 72.3*. Am J Clin Pathol. 86:10, 1987.
- 54) Maruyama K, Miwa K: *Japanese staging system for gastric cancer. Evaluation and documentation of tumor extension*. Scand J Gastroenterol 22(suppl 133): 22, 1987.
- 55) Japanese Research Society for Gastric Cancer: *Japanese classification of gastric carcinoma*. JRS GC Ed, Kanehara e Co Ltd, Tokyo, 1995.
- 56) TNM - Supplement 1993: *A commentary to uniform use*. Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH Eds, Spriger Verlag Berlin, 1993.

PARTE SECONDA

BIOLOGIA

CAPITOLO 7

BIOLOGIA MOLECOLARE ED ALTERAZIONI GENETICHE

La scoperta del DNA risale al 1868 quando lo scienziato tedesco Frederich Miescher isolò una sostanza che conteneva fosforo dai nuclei delle cellule del pus ottenute da bende chirurgiche buttate via. La chiamò “nucleina” e dimostrò che era costituita da una parte acida (DNA) e da una parte basica (proteine). La natura chimica venne definita negli anni successivi e tale sostanza fu chiamata Acido Dossossiribo Nucleico. Il significato biologico di tale molecola venne però definito solo nel 1944 da Oswald T. Avery e coll. i quali dimostrarono che il DNA era il vettore dell'informazione genetica nelle cellule. La struttura e il meccanismo di duplicazione vennero elaborati, sulla scorta dei risultati di ricerche sulle caratteristiche sia chimiche che fisiche del DNA, da James Watson e Francis Crick nel 1953 e confermati da Meselson e Franklin nel 1957. Si stabilì anche il primo dogma della biologia molecolare secondo il quale il DNA, che conserva e tramanda l'informazione genetica, viene trascritto in RNA nel nucleo e questo tradotto in proteine nel citoplasma.

Ma l'idea che il cancro fosse una malattia che derivasse da alterazioni dell'informazione genetica era presente nella mente di alcuni studiosi già all'inizio del secolo. Boveri nel 1914 scriveva che il cancro doveva essere causato da una “strana alterazione della cromatina” del nucleo quando ancora il significato di questa era lontano dall'essere chiarito.

Negli ultimi trenta anni sono quindi stati fatti enormi progressi nella comprensione dei meccanismi con cui il DNA regola le attività delle cellule dalla duplicazione alla sintesi proteica, dal differenziamento alla morte programmata. Ed è stato definitivamente accertato che il cancro è una malattia genetica stabilmente conservata e trasmessa di cellula in cellula durante la divisione cellulare, alla quale si giunge attraverso un processo multifasico di induzione, promozione e progressione durante il quale si verificano alterazioni genetiche multiple. Di molte neoplasie è possibile, infatti, dimostrarne l'origine clonale, derivante cioè da una singola cellula cancerosa progenitrice che si divide incessantemente per generare un tumore di cellule identiche. Inoltre è possibile dimostrare nuove alterazioni genetiche che si aggiungono nel tempo e che evidentemente conferiscono un vantaggio proliferativo a tale clone.

GENESI DELLE NEOPLASIE

Lo studio delle caratteristiche biologiche delle neoplasie ebbe inizio negli anni '60 quando furono scoperte macroscopiche anomalie cromosomiche nelle cellule di neoplasie del sistema ematopoietico, utilizzando le tecniche di bandeggiamento dei cromosomi. La ricerca si concentrò inizialmente proprio su questo tipo di cellule in quanto esse presentano, con maggiore incidenza rispetto alle cellule delle neoplasie solide, aberrazioni cromosomiche tipiche, ben identificabili con tecniche di citogenetica; inoltre tali cellule possono con maggiore facilità essere coltivate in laboratorio: ciò permette di ridurre al minimo la contaminante di cellule normali

(linfociti, fibroblasti, ecc.) e di ottenere con maggiore possibilità cellule in metafase necessarie per la visualizzazione dei cromosomi e l'analisi del cariotipo. La identificazione del cromosoma Philadelphia, come alterazione patognomica della leucemia mieloide cronica, risale al 1960 (Nowell e Hungerford).

Ma fino al 1982 analoghe alterazioni genetiche, tipiche di una determinata neoplasia, si pensava fossero un epifenomeno del processo neoplastico e non avessero nulla a che fare con la causa dello stesso. In tale periodo invece fu dimostrato che queste alterazioni, così frequenti in leucemie o linfomi, sono la causa della trasformazione neoplastica.

L'analisi molecolare dei siti coinvolti nelle aberrazioni cromosomiche ha permesso di identificare geni fondamentali nella genesi ed evoluzione del processo neoplastico, ma nella maggior parte delle neoplasie solide sono assenti alterazioni specifiche tipiche di particolari tumori, per cui la ricerca non si è potuta avvalere di tali indizi su cui impostare il lavoro.

Vi è una differenza fondamentale tra tumori del sistema ematopoietico e i tumori solidi: nei primi, probabilmente, sono coinvolte un numero abbastanza basso di alterazioni genetiche, mentre nella grande maggioranza dei tumori solidi vi sono alterazioni che coinvolgono 10, 20, 30, 50, o 100 geni diversi. Possiamo così comprendere quale sia la difficoltà nel cercare di capire un tumore umano a livello molecolare, e ancora più pensare alla terapia di un tumore che può presentare un numero così grande di cambiamenti genetici irreversibili.

Nel corso degli anni sono stati scoperti più di 150 geni che partecipano con azioni e in tempi differenti alla genesi ed evoluzione dei processi neoplastici. Di alcuni geni è ormai conosciuta la localizzazione sui cromosomi, come e quando vengono attivati o inattivati, la funzione della proteina prodotta il meccanismo con cui intervengono nel processo di oncogenesi; di molti altri è nota solo la sede ed è dimostrata la loro importanza in tale processo ma il loro meccanismo di azione è ancora oggetto di studio; molti altri sono ancora solo al livello di ipotesi oncogenetica. La definizione della localizzazione e funzione di un solo gene può richiedere l'impiego di ingenti risorse umane ed economiche anche per molti anni in laboratori altamente specializzati.

È ormai accertato che lo sviluppo di una neoplasia avviene attraverso un processo multifase durante il quale nella stessa popolazione cellulare più errori genetici si aggiungono nel tempo, dando origine ad una linea cellulare immortale in grado di moltiplicarsi svincolata dai sistemi di controllo fisiologici e con ritmo di crescita accelerato. La primitiva deregolazione di un unico gene da sola non è in grado di dare origine ad una linea cellulare tumorale in studi sperimentali; solo alcuni retrovirus sono in grado di trasformare una cellula per azione dell'oncogene da questi trasportato e integrato nel genoma della cellula ospite. Ma se al primo errore se ne aggiungono con il tempo altri che non vengono corretti vi sono molte maggiori possibilità che, a causa di questi, origini un clone neoplastico. Da calcoli statistici basati sulla aumentata incidenza del cancro con l'età si stima che siano necessari almeno 4-6 errori genetici.

Il controllo del ciclo cellulare avviene attraverso l'attivazione di geni che favoriscono e geni che arrestano la crescita cellulare a seconda delle situazioni e che sono tra loro sotto controllo reciproco. In tutte le neoplasie sono ormai accertate alterazioni di molti di questi geni, e nel passaggio da tessuto normale a tessuto displastico, a tessuto neoplastico a bassa ed a alta malignità in alcune neoplasie è ormai conosciuta la successione delle alterazioni genetiche (colon, cervice).

MECCANISMI ONCOGENETICI

I geni che partecipano alla trasformazione neoplastica delle cellule possono essere suddivisi in tre categorie principali: oncogeni, geni onco-soppressori e geni modificatori.

I primi sono geni che agiscono in condizioni di normalità (proto-oncogeni) regolando la duplicazione, il differenziamento, la crescita e la morte programmata (apoptosi) delle cellule. La loro scoperta risale alla identificazione di geni nei retrovirus, virus a RNA in grado di trasciversi in DNA e di integrarsi nel DNA genomico degli animali infettati e dimostratisi copie alterate dei geni umani. La prima evidenza della possibilità di provocare l'insorgenza di un tumore inoculando estratti di tumori di pollo in altri polli sani fu fornita da Rous già nel 1911. Successivamente fu dimostrato che il fattore responsabile della trasformazione era un retrovirus il cui elemento genetico trasportava un oncogene (src). Da allora sono stati scoperti, dagli studi sui retrovirus, oltre 25 geni cellulari, cui ci si riferisce col termine di proto-oncogeni. Il prodotto di questi geni può avere funzioni diverse:

fattori solubili di crescita, recettori di membrana, apparati di trasduzione intracellulare, fattori di trascrizione, regolatori morte della programmata (apoptosi) (Tab.1) (1).

**Tab. 1 - Selezione di proto-oncogeni e delle proteine da questi codificate
(Modificata da Schichman and Croce, 1996).**

<i>Proto-oncogene</i>	<i>Funzione proteina</i>	<i>Sede</i>	<i>Metodo di isolamento</i>
FATTORI DI CRESCITA			
sis	PDGF	secrezione	retrovirus
int-2	FGF	secrezione	insertional mutagenesis
RECETTORI TIROSIN-CHINASI			
erbB	EGF-R	membrana	retrovirus
fms	CSF1-R	membrana	retrovirus
met	HGF-R	membrana	transfezione
trk	NGF-R	membrana	tumore
mas	angiotensin-receptor	membrana	transfezione
TRASDUTTORI INTRACELLULARI			
abl	tirosin-chinasi	citoplasma	retrovirus
src	tirosin-chinasi	citoplasma	retrovirus
raf	serina/treonina-chinasi	citoplasma	retrovirus
mos	serina/treonina-chinasi	citoplasma	retrovirus
ras	GTP-binding protein	citoplasma	retrovirus, tumore
gsp	proteina G	citoplasma	tumore
FATTORI DI TRASCRIZIONE			
erbA	T3 receptor	nucleo	retrovirus
myb	DNA binding	nucleo	retrovirus
myc	DNA binding	nucleo	retrovirus, tumore
REGOLATORI DELLA APOPTOSI			
bcl-2	proteina di membrana	membrana	

La anomala attivazione di uno di questi geni induce un aumento dell'espressione del suo mRNA e quindi della proteina specifica con il risultato di un aumento della sua attività sul controllo della crescita cellulare, per cui la cellula sarà stimolata a duplicarsi con maggiore velocità con la possibilità che nuovi errori genetici non vengano corretti, e si aggiungano a quelli già presenti. Inoltre alcuni di questi geni possono interferire sulla apoptosi, inibendo la morte programmata della cellula.

I meccanismi con cui questi proto-oncogeni vengono attivati a oncogeni nei processi neoplastici sono essenzialmente quelli della **amplificazione genica**, in cui più copie dello stesso gene si trovano poste in successione lungo la catena di DNA venendo attivate tutte contemporaneamente, e quello della **traslocazione**. Quest'ultimo meccanismo può portare al posizionamento del gene sotto il controllo di sequenze regolatrici diverse dalle originali con conseguente **attivazione trascrizionale** impropria, o alla **fusione** di parte del gene con parte di un altro e formazione di una proteina ibrida (chimerica) in grado di interferire sul controllo della crescita cellulare (Fig. 1).

Fig. 1 - Conversione dei proto-oncogeni in oncogeni.

Deregolazione

Proto-oncogeni -----> Oncogeni -----> Neoplasia

Mutazioni puntiformi
 Amplificazioni geniche
 Riarrangiamenti cromosomici:
 fusioni geniche
 attivazione trascrizionale

I geni onco-soppressori, invece, sono geni che esercitano una azione repressiva sulla moltiplicazione cellulare. La perdita del gene a seguito di delezioni, o la perdita di funzione della proteina prodotta per es. per mutazioni puntiformi della sequenza nucleotidica del gene sono i meccanismi con cui questi geni favoriscono indirettamente la nascita di cellule neoplastiche (Tab. 2). Le indagini di perdita di eterozigotità sono uno dei primi passi nella individuazione di tali geni.

Il terzo tipo di geni coinvolti nella cancerogenesi sono chiamati geni modificatori, geni la alterazione dei quali provoca mutazioni a carico di altri geni, soprattutto oncogeni e oncosoppressori; per es. geni coinvolti nella riparazione del DNA (mismatch repair).

Nelle neoplasie del sistema ematopoietico e nei sarcomi dei tessuti molli il meccanismo più frequente è quello della traslocazione con attivazione di un oncogene, mentre nei tumori solidi il meccanismo fondamentale è la perdita di un gene oncosoppressore o della funzione del suo prodotto.

Tab. 2 - Meccanismi di attivazione di alcuni oncogeni.

<i>Meccanismo</i>	<i>Gene</i>
MUTAZIONE PUNTIFORME	ras family, p53
DELEZIONE	erbB, met, kit, ros, APC/MCC, p53
AMPLIFICAZIONE	myc, erbB, erbB-2, ras, K-sam
ATTIVAZIONE TRASCRIZIONALE	c-myc, bcl-2, tcl-1, cyclin D1
FUSIONE GENICA	abl/bcr (cr.Philadelphia, trasl.9;22 q34;q11), npr/alk, all1 (cr.11q23)/vari, ecc.

Siti fragili

Vista la complessità della dimostrazione di quali siano i geni coinvolti e soprattutto quali di questi siano tappe fondamentali nel processo oncogenetico, di recente si è intrapresa una nuova strada nella comprensione del fenomeno neoplastico: si sta studiando non tanto quali siano le alterazioni molecolari, ma piuttosto quale sia il motivo base per cui queste si verificano in alcuni soggetti ed in altri no. I biologi molecolari infatti stanno focalizzando i loro studi sul fenomeno iniziale, sull'iniziazione del processo neoplastico, sulla prima alterazione genetica che da inizio alla trasformazione della cellula, ma che per dare origine ad una neoplasia deve essere a sua volta seguita da altri cambiamenti genetici multipli.

Attualmente sono in corso diverse ricerche tese a verificare le ipotesi secondo le quali nel nostro genoma esistono delle regioni di fragilità (fragile-sites) che avrebbero a che fare con la predisposizione alla trasformazione neoplastica. Il primo fragile-site scoperto è localizzato sul braccio corto del cromosoma 3 alla regione 14.2, in corrispondenza probabilmente, di un gene oncosoppressore, chiamato FHIT, e che a causa della rottura del sito viene mutato nella sua forma e funzione per delezioni di esoni (2,3). Tale alterazione è stata dimostrata nel 50% dei tumori renali, nel 50% dei tumori del tratto digestivo e nel 100% dei tumori polmonari, ma soprattutto è stata riconosciuta nei polipi del tratto gastroenterico e nella displasia bronchiale, dimostrando che tale alterazione si verifica in una fase molto precoce del processo trasformativo. La aggressività del tumore sarebbe dovuta ad

alterazioni secondarie successive che si sovrappongono a quella iniziale. L'alterazione del FHIT è particolarmente evidente nei tumori di organi dotati di epitelio come se vi fosse un ruolo determinante degli agenti cancerogeni ambientali cui questi sono esposti.

L'impatto di tali scoperte, se verificate definitivamente, potrebbe essere determinante ai fini della prevenzione. Infatti, se veramente gli individui differissero fra loro in fragilità cromosomica, e se i cancerogeni ambientali, come il fumo di sigaretta, agiscono sui siti fragili, rompendoli, interferendo nella replicazione cellulare e dando il via alla trasformazione neoplastica, si potrebbero selezionare i soggetti portatori di siti fragili mutati e proteggerli con maggiore efficacia dallo sviluppo di una neoplasia in un terreno genetico così predisposto.

TECNICHE DI STUDIO

Lo studio del genoma viene eseguito attraverso l'utilizzo delle tecniche di ricombinazione del DNA e della Polimerase Chain Reaction (PCR), che permettono di trasferire parti del genoma su microrganismi-vettori, selezionare quelli portatori del frammento oggetto di studio e di amplificarne la sequenza di DNA, in modo da ottenerne una quantità sufficiente per essere più facilmente studiata (Positional cloning, Southern blotting, analisi della sequenza, ecc.).

La evidenza della alterata espressione di un gene può essere fornita attraverso tecniche di laboratorio che permettono di dimostrare la presenza di mRNA in eccesso, in difetto o anomalo (northern blotting, ibridizzazione in situ, cDNA, ecc.) o del prodotto proteico (western blotting, immunistochemica, ecc.) e a partire da questi si può riuscire a localizzare il gene sul genoma.

GENETICA DEL CANCRO GASTRICO

Il cancro dello stomaco è una delle più frequenti cause di morte per neoplasia nel mondo. Le classificazioni morfologiche fino ad oggi elaborate, non si sono dimostrate completamente utili nella previsione del comportamento biologico della malattia, nonostante le molteplici variabili considerate.

Un primo passo di approfondimento è stato quello dello studio quantitativo del contenuto cellulare del DNA dei tessuti neoplastici, e dell'attività proliferativa delle popolazioni cellulari che li costituiscono. La ploidia cellulare e l'indice proliferativo (fase S) sono state determinate in molte neoplasie, e correlate alle caratteristiche clinico-patologiche di ciascun caso. Nel cancro gastrico il nostro studio retrospettivo su 130 casi di adenocarcinoma, ha fornito dati significativi le forme classificate come stadio III e IV sono risultate più frequentemente aneuploidi e ad elevato indice proliferativo rispetto alle forme in stadio I e II più spesso diploidi e a basso I.P. Inoltre un elevato I.P. si associa alla espressione aumentata dell'EGF-R (4, 5). Il dato emerso da questo studio è che le forme aneuploidi si comportano clinicamente come le forme diploidi classificate ad uno stadio più avanzato, suggerendo la necessità di modificare la strategia terapeutica in considerazione di questo nuovo elemento prognostico. La facilità con cui possono essere ottenute queste determinazioni su ampio raggio, consente di suggerire il loro inserimento nell'iter diagnostico di queste forme tumorali, come già è avvenuto per altre neoplasie.

Anche l'applicazione delle analisi molecolari per i geni del cancro alla pratica clinica stanno avendo un grosso impulso ai fini della definizione di una nuova strategia diagnostica e dell'identificazione di specifiche alterazioni genetiche che possano diventare nuovi bersagli per trattamenti più efficaci.

Per il cancro gastrico, Correa ha recentemente proposto una ipotesi multifase del processo di carcinogenesi secondo il quale la progressione dalle normali cellule epiteliali a tumore richiederebbe più fasi successive tra cui, in ordine cronologico, la gastrite superficiale, la gastrite cronica atrofica, la metaplasia intestinale, la displasia e infine il carcinoma (6). Queste modificazioni patologiche della struttura del viscere si succedrebbero nel corso di molti anni, a seguito dell'azione di fattori endogeni ed esogeni che causano cambiamenti genetici multipli a carico di oncogeni, geni oncosoppressori, geni regolatori del ciclo cellulare e della riparazione del DNA e nel corso degli

ultimi dieci anni anche per questa neoplasia sono stati raggiunti importanti risultati nella comprensione dei meccanismi oncogenetici responsabili della trasformazione, progressione e metastatizzazione delle cellule gastriche, valutando il coinvolgimento dei geni conosciuti, e scoprendone di nuovi (7, 8, 9, 10, 11, 12).

Ormai vi è comune accordo nel ritenere distinti i percorsi che portano ai due tipi di adenocarcinoma gastrico: intestinale e diffuso (Fig. 2).

L'instabilità genetica caratterizza il substrato su cui incidono i vari fattori endogeni ed esogeni. Questa sarebbe legata ad alterazioni dei geni del sistema di riparazione del DNA e alla presenza di siti fragili, e giocherebbe un ruolo fondamentale soprattutto nello sviluppo del cancro gastrico scarsamente differenziato che frequentemente incorre in mucosa non metaplasica in soggetti più giovani.

ALTERAZIONI GENICHE

Negli anni più recenti, una serie di studi comparsi nella letteratura a partire dalla metà degli anni '80, ha individuato molteplici alterazioni nella struttura e funzione del DNA delle cellule del cancro gastrico e alcune di esse, riscontrate con particolare frequenza, sono ormai considerate momenti fondamentali nella sequenza delle mutazioni responsabili della crescita neoplastica (Tab. 3). Nuove acquisizioni sembrano tuttavia indispensabili alla comprensione dell'intero fenomeno, anche perchè alcune delle alterazioni note sono tipiche delle neoplasie in generale altre sono comuni alle altre neoplasie del tratto digestivo dalle quali però il cancro gastrico sembrerebbe differire in eziologia e patogenesi.

Fig. 2 - Due strade genetiche per il cancro gastrico. (Da Tahara, 1994).

<i>Cancro gastrico scarsamente differenziato</i>	<i>Cancro gastrico ben differenziato</i>
	Cellula normale Instabilità genetica
	Metaplasia Intestinale
	K-ras mutazione APC mutazione
	Adenoma APC, p53 perdita c-met 6.0 Kb bcl-2 perdita
	Early Gastric Cancer DDC perdita 1q perdita TGFb-R alterazioni CD44 trascritti anormali
	Cancro avanzato 7q perdita c-erbB-2 amplificazione nm23 riduzione
Instabilità genetica	
	cripto overexpression p53 mutazione
p53 mutazione e perdita c-met 6.0 Kb espressione	
E-cadherine perdita 1p perdita TGFb amplificazione TGFb-R alterazioni CD44 trascritti anormali	
7q perdita K-sam, c-met amplificazione nm23 riduzione Metastasi	

Con la sigla **c-met** si indica un oncogene localizzato sul cromosoma 7q31. Codifica per un recettore per il fattore di crescita epatocitario (HGF-R) che legandosi all'HGF, prodotto dai fibroblasti stromali attivati dalla presenza dei tumor-derived growth factors, conduce alla genesi e progressione della neoplasia. Alterazioni di questo gene sono riscontrate già nelle fasi che precedono lo sviluppo della neoplasia, finanche nella gastrite superficiale, e quindi si attribuisce a questo gene un ruolo iniziale nel processo che in ultimo può portare al carcinoma gastrico. Nei ca gastrici in fase avanzata è frequentemente amplificato, in particolare nelle forme scirose (40%); raramente nei tumori esofagei e rettocolici. La perdita del gene è stata invece riscontrata nel 50% degli adenocarcinomi gastrici ben differenziati. La presenza di un trascritto di circa 6.0 Kb è strettamente correlato a fasi avanzate della malattia, al coinvolgimento linfonodale, e alla invasività locale del tumore e di conseguenza ad una prognosi severa (12,13).

Tab. 3 - Alterazioni geniche nel cancro gastrico. (Da Tahara, 1994).

Geni (alterazioni)	Tipo istologico	
	Diffuso (%)	Intestinale (%)
Instabilità genetica	40	11
K-ras (mutazione)	=	9
c-met		
amplificazione	39	19
6.0 Kb mRNA	82	50
K-sam (amplificazione)	33	=
c-erbB-2 (amplificazione)	=	20
bcl-2 (perdita)	=	43
Cyclin E (amplificazione)	10	10
p53 (mutazione, perdita)	76	60
APC (mutazione, perdita)	=	40-60
DCC (perdita)	=	50
E-Cadherine, catenine (perdita)	50	=
CD44 (trascritto anormale)	100	100
1p (perdita)	38	25
1q (perdita)	=	44
7q (perdita)	33	53

Il gene **APC** (Adenomatous Polyposis Coli) è localizzato sul cromosoma 5q21. Da origine a molecole che agiscono legandosi alle catenine, proteine del citoscheletro cellulare, e questo complesso proteico medierebbe la trasmissione di segnali di controllo della crescita cellulare. Nei tumori coloretali è stata dimostrata la compromissione di questo gene fin dalle fasi più precoci del processo oncogenetico. Nel cancro gastrico si riscontra la perdita del gene nel 60% degli adenocarcinomi ben differenziati e mutazioni nel 25% degli adenomi gastrici e nel 10% dei polipi iperplastici. Non è delecto nelle forme scarsamente differenziate (8,14).

MCC (Mutated in Colon Cancer) è un gene adiacente al gene APC, la cui perdita è stata riscontrata nel 50% delle forme ben differenziate e nel 70% dei tumori coloretali.

La delezione dei due geni oncosoppressori APC e MCC è sempre contemporanea, data la estrema vicinanza tra loro, e sembrerebbe essere successiva alla perdita del locus p53. Nei tumori coloretali le alterazioni dei geni APC/MCC sono invece antecedenti (8,14).

Con la sigla **DCC** (Deleted in Colon Cancer) si indica un gene oncosoppressore localizzato sul cromosoma 18q. La perdita del gene si verifica nel 50% delle forme ben differenziate e in più del 70% dei tumori rettocolici. Tale perdita dovrebbe precedere quella del p53 (8).

Il gene oncosoppressore **p53** è quello più spesso coinvolto nelle neoplasie umane. È localizzato sul cromosoma 17p e codifica per una proteina nucleare che viene espressa in tutte le cellule tardivamente nella fase G1 del ciclo cellulare, e potrebbe regolare l'entrata della cellula nella fase S. È quindi coinvolto nella regolazione della crescita cellulare e l'alterazione o inattivazione del gene p53 per mutazioni può avviare la cellula verso la

crescita incontrollata, portando allo sviluppo del tumore. La perdita della funzione è associata alla immortalizzazione o trasformazione delle cellule in vitro e allo sviluppo della neoplasia in vivo. Perdita o mutazioni di questo gene sono riscontrate nel 60% dei tumori gastrici indipendentemente da tipo istologico ed anche nel 30% degli adenomi gastrici e nel 10% delle metaplasie intestinali. Inoltre lo spettro di alterazioni rivela caratteri intermedi tra quelli dei tumori esofagei e coloretali, suggerendo la azione di carcinogeni esogeni ed endogeni diversi. La aumentata espressione del prodotto del gene alterato negli Early Gastric Cancers è correlata alla modalità di crescita: nelle forme Pen-A, T<4cm penetranti estesamente la submucosa, vi è una aumentata espressione ed un elevato potenziale di malignità. La positività per questo marker potrebbe, quindi, essere un importante indicatore prognostico nei pazienti con EGC (14,15,16,17).

bcl-2 è il primo oncogene scoperto che interviene nel processo neoplastico inibendo la morte programmata delle cellule (apoptosi) anzichè accelerare il ritmo della duplicazione o incrementare il numero di celle proliferanti. È localizzato sul cromosoma 18q21 e codifica per un proteina di membrana che probabilmente agisce come antiossidante e inibisce la perossidazione dei lipidi delle membrane cellulari. Fondamentale nella genesi del linfoma follicolare, è stato studiato anche nelle neoplasie solide con risultati meno univoci. Nel cancro gastrico le forme differenziate non mostrano livelli aumentati di bcl-2mRNA rispetto al controllo normale, mentre il 30% degli adenocarcinomi scarsamente differenziati ne esprimono livelli elevati. La perdita del gene, invece, è più frequente nelle forme differenziate (7).

c-myc è un oncogene localizzato sul cromosoma 8q24. La sua attivazione impropria è il momento fondamentale nella genesi del linfoma di Burkitt a seguito della sua traslocazione su altri cromosomi in prossimità di sequenze regolatrici che ne aumentano l'espressione. Codifica per una proteina nucleare. Nel cancro gastrico è stata riscontrata la positività per questo marker nel 50% dei casi, più frequentemente nelle forme aneuploidi (18,19,23).

K-sam è un oncogene localizzato sul cromosoma 10q26 e codifica per un recettore del FGF. È frequentemente amplificato o over-espresso nelle forme scarsamente differenziate, mentre non lo è in quelle ben differenziate (20).

nm23 è un gene importante nel processo di metastatizzazione ove agirebbe come soppressore. Nei tumori gastrici e coloretali primari si riscontrano livelli elevati dell'espressione del gene, mentre livelli ridotti sono associati alla presenza di metastasi (8).

Inoltre sono state dimostrate perdite del braccio corto del cromosoma 8, perdite nel braccio corto del cromosoma 1 nelle forme scarsamente differenziate e perdite del braccio lungo nelle forme ben differenziate, nonchè sul cromosoma 11 nelle regioni q22-23 e p15, suggerendo tutte la presenza di altri geni oncosoppressori in queste regioni cromosomiche (8,21).

FATTORI DI CRESCITA, RECETTORI E MOLECOLE DI ADESIONE

Accertato che la prognosi in questa neoplasia è legata alla invasione locale e al coinvolgimento linfonodale, piuttosto che l'estensione dell'intervento chirurgico, si è data molta importanza ai fattori che favoriscono l'invasione in profondità e la metastatizzazione.

L'**EGF** (Epidermal Growth Factor) è un polipeptide che attraverso lo specifico recettore **EGF-R**, stimola la proliferazione e differenziazione delle cellule normali e tumorali. La presenza dell'EGF nel cancro gastrico rappresenta un indicatore di elevata malignità biologica. L'EGF ed il **TGF-a** (transforming growth factor-a) si legano entrambi all'EGF-R, recettore tirosin-chinasi a struttura analoga a quella del **c-erbB-2**. Amplificazioni del gene per l'EGF-R sono riscontrate prevalentemente nelle neoplasie squamocellulari, mentre quelle del gene **c-erbB-2** negli adenocarcinomi. Queste ultime sembrano verificarsi frequentemente negli adenocarcinomi gastrici ben differenziati, e raramente in quelli scarsamente differenziati. L'espressione del **c-erbB-2** è riportata nell'12% delle neoplasie gastriche, è assente nei tessuti normali o non neoplastici ed è correlata alla evoluzione della malattia, suggerendo la partecipazione di questo gene al processo metastatico. Infatti amplificazioni di questo gene sono riportate con elevata incidenza nelle metastasi linfonodali del cancro gastrico. L'EGF-R è espresso in circa il 50-60% dei casi ed è associato all'aneuploidia della popolazione cellulare neoplastica, e ad una vasta estensione locale del tumore. Sembrerebbe quindi che la presenza degli EGF-R e/o **c-erbB-2** conferisca un vantaggio proliferativo. In studi recenti è stato sperimentato come nuovo approccio di terapia antineoplastica, con risultati

incoraggianti per le forme positive per questo marker, l'utilizzo di anticorpi monoclonali anti-EGF-R in modo da bloccare il legame con i fattori di crescita e rallentare la progressione della malattia (19,22,23).

In molti casi è stata dimostrata la contemporanea produzione da parte della cellula tumorale sia dell'EGF e/o TGF- α sia dell'EGF-R suggerendo un meccanismo autocrino di stimolazione della crescita neoplastica. Inoltre è dimostrato che l'EGF riduce l'attività replicativa in timo, midollo osseo, milza, accelerandola in altri organi. L'attività immunosoppressiva dell'EGF, quindi, favorirebbe la accelerazione del processo neoplastico anche attraverso la inibizione delle difese dell'ospite.

La presenza dell'EGF, rara negli EGC (10-20%), è frequentemente riscontrata nelle forme avanzate (50-60%) ed è considerata, quindi, un indice prognostico sfavorevole.

Della famiglia dell'EGF fanno parte anche altre proteine quali le anphireguline, l'heparine binding EGF-like growth factor (HB-EGF), cripto, e il pS2. Tutte queste molecole sono espresse in quantità superiori alla norma nel cancro gastrico, in particolare nelle forme avanzate.

Le **E-cadherine** sono molecole di adesione e comunicazione tra le cellule. Formano un complesso proteico con le **catenine-b**, proteine citoscheletriche delle giunzioni adherens delle cellule, e si oppongono alla trasformazione ed invasività del processo neoplastico. Nel caso di un clone di cellule proliferanti, la presenza di queste proteine favorisce la crescita di formazioni tubulari, e quindi dell'adenocarcinoma gastrico ben differenziato. La perdita di queste molecole è tipica, invece, delle forme poco differenziate e scirroso (nel 50% dei casi) (12,24).

Con la sigla **CD44** si indica una molecola di adesione cellulare importante per lo scambio di informazioni tra le cellule. Forme mutate di questa proteina sono state identificate in molti tipi di neoplasie. Tutti i tumori gastrici, così come le loro metastasi, ne esprimono livelli elevati. Caratteristicamente lo spettro di alterazioni differisce tra le forme differenziate e le forme indifferenziate, e anche questo dato suggerisce una diversa genesi dei due tipi istologici dell'adenocarcinoma gastrico (25,26).

HELICOBACTER PYLORI

Questo germe è la principale causa di alterazione del microambiente della parete gastrica. È presente nel 90-100% delle gastriti superficiali (DAG: diffuse antral gastritis), e nel 60-100% delle gastriti atrofiche multifocali (MAG). L'importanza di questo batterio nella genesi del cancro gastrico è legata proprio alla capacità che questo ha nel determinare tali condizioni patologiche, in particolare le seconde. Infatti la forma più frequente di tumore gastrico è l'adenocarcinoma di tipo intestinale, il quale viene preceduto da una serie di lesioni istopatologiche sequenziali: gastrite cronica, atrofia, metaplasia intestinale e displasia, ed è caratteristico delle popolazioni ad alto rischio per questa forma neoplastica, per la presenza di fattori dietetici e per la enorme diffusione dell'infezione da H.P. tra la comunità.

La atrofia dell'epitelio ghiandolare gastrico, causata dalla presenza dell'H.P., determina una ridotta secrezione di acido cloridrico e di pepsina con conseguente innalzamento del pH endoluminale e crescita di batteri anaerobi, molti dei quali hanno ridotto in grado di convertire i nitrati in nitriti; inoltre la presenza di abitudini alimentari quali un consumo eccessivo di proteine e di sale, e un inadeguato apporto di frutta e vegetali sono state associate ad una maggiore incidenza di patologia gastrica infiammatoria e neoplastica.

Al momento attuale non è stato classificato come cancerogeno alcun prodotto tossico o metabolico dell'H.P. L'azione cancerogena del batterio sarebbe quindi indiretta a distanza, attraverso le profonde modificazioni del microambiente della mucosa gastrica, come dimostra il fatto che le aree di metaplasia intestinale sono esenti dalla colonizzazione batterica che è invece abbondante nelle aree infiammatorie adiacenti. La presenza dell'H.P. induce un incremento dell'attività replicativa dell'epitelio gastrico, per l'effetto mitogenico dell'ammoniaca, e ciò può favorire l'aumento degli errori spontanei di replicazione del DNA. Inoltre i soggetti infetti hanno concentrazioni di acido ascorbico nel succo gastrico inferiori a quelle dei soggetti non infetti, e ciò determina una ridotta capacità antiossidante del microambiente gastrico con maggiori possibilità danni ossidativi a carico del DNA. Infine l'importante infiltrato infiammatorio della mucosa e sottomucosa gastrica espone le cellule epiteliali all'azione dei prodotti liberati dalla disintegrazione dei granulociti polimorfonucleati, in particolare i radicali ossidrilici che hanno un notevole potenziale mutagenico sulle cellule attivamente proliferanti. Questi fenomeni,

potendo intervenire su aree metaplasiche o displasiche, accentuano la possibilità di ulteriori mutazioni e conferiscono aggressività e invasività alla cellula già trasformata (27).

APPLICAZIONI CLINICHE

La conoscenza approfondita delle caratteristiche molecolari dei tumori permette una accurata definizione della natura, aggressività, e diffusione della neoplasia. Ciò consente di stabilire una nuova strategia terapeutica alla luce di questi nuovi fattori prognostici. È da tempo acquisito, infatti, il concetto che in campo oncologico chirurgia, radioterapia e chemioterapia hanno raggiunto il massimo della loro efficienza, e solo l'introduzione di nuove acquisizioni potrà dare impulso per ulteriori passi avanti nel trattamento delle malattie neoplastiche.

Le prospettive che emergono dall'utilizzo delle analisi molecolari in campo clinico sono di enorme interesse e probabilmente saranno in grado di fornire risultati importanti. Vi è la prospettiva, probabilmente ancora lontana, di poter individuare i soggetti portatori di condizioni genetiche predisponenti la trasformazione neoplastica e di poter intervenire, quindi, nel campo della prevenzione con conoscenze adeguate. Un campo di applicazione fondamentale sarà sicuramente quello della chemioterapia che beneficerà della conoscenza delle caratteristiche molecolari di ciascuna forma tumorale; i futuri oncologi dovranno probabilmente impostare la loro attività proprio sulle conoscenze in campo molecolare in modo da poter utilizzare farmaci in grado di agire specificamente sulle vie metaboliche alterate di quelle cellule neoplastiche, senza oltretutto comportare gli importanti effetti collaterali in campo sistemico di farmaci antitumorali la cui azione, anche se efficace in quella forma neoplastica, coinvolge tutte le cellule normali attivamente proliferanti.

Al momento attuale la applicazione di queste conoscenze in campo clinico consente di dirimere i dubbi in caso di lesioni di aspetto istologico border-line tra il benigno e il maligno e di individuare situazioni di predisposizione alla trasformazione maligna in soggetti portatori di patologia benigna, che invece la diagnosi molecolare definisce come precancerosi (Tab.4).

Tab. 4 - Markers per la diagnosi molecolare del cancro gastrico.

<i>Markers</i>	<i>Obiettivo</i>
p53, APC	Diagnosi
EGF, TGF α , EGF-R, c-erbB-2, cripto	Malignità
c-met, K-sam	Scirroso
nm23, CD44	Metastasi

(Dati da H.C.M.A.C.L., 1994).

Uno studio eseguito presso l'Hiroshima City Medical Association Clinical Laboratory, ove si è decisa l'adozione routinaria delle indagini molecolari a completamento dello studio delle neoplasie gastrointestinali fin dal 1993, ha dimostrato l'utilità di questi ulteriori dati nella definizione della diagnosi e, quindi, nella impostazione della strategia terapeutica. Tra l'agosto 1993 e il giugno 1994 sono state eseguite diagnosi molecolari in 1033 casi di lesioni gastriche. Di 334 casi inizialmente diagnosticati come adenomi, 5 sono stati riveduti come adenocarcinomi (2%); di 83 lesioni borderline 18 erano adenocarcinomi (22%); in 50 casi di sospetto adenocarcinoma la diagnosi è stata confermata in 17, e di 566 casi di adenocarcinoma in 76 è stata dimostrata elevata malignità biologica (13%). Nuove informazioni basate sulla diagnosi molecolare sono state ottenute in 166 lesioni (16%). Questi risultati dimostrano come la diagnosi molecolare sia ormai un indispensabile contributo nella valutazione della patologia neoplastica dello stomaco.

Sebbene lo stesso centro sia consapevole che ulteriori studi sono necessari per meglio definire il ruolo di queste analisi nel contesto clinico, soprattutto per ciò che riguarda l'applicabilità routinaria in tutti i centri, il controllo della qualità, l'educazione pubblica, i principi etici e i costi benefici, esso propone una strategia diagnostica in cui

l'inserimento della diagnosi molecolare è determinante per l'elaborazione del programma terapeutico. L'esame istologico rimane la prima tappa fondamentale, eseguito su biopsie o materiale chirurgico. Successivamente in caso di cancro, l'analisi molecolare contribuirà alla valutazione del grado di malignità, ed in relazione all'esito di questo esame sarà impostato il trattamento multimodale chirurgico, chemioterapico, e radioterapico. Alternativamente in caso di adenoma o di lesione borderline l'analisi molecolare sarà fondamentale nella diagnosi differenziale tra adenoma, lesioni borderline e carcinoma (Fig.3).

Fig. 3 - Nuova strategia diagnostica per i tumori gastrointestinali. (Da Tahara, 1994).

Biopsia	
Diagnosi Istologica	
Cancro	Adenoma Lesione Borderline
Diagnosi molecolare del grado di malignità	Diagnosi molecolare differenziale
<i>Programma terapeutico:</i> Trattamento chirurgico Trattamento medico Radioterapia	<i>Programma terapeutico:</i> Polipectomia Trattamento chirurgico Altri

TERAPIA GENICA

La terapia genica è l'obiettivo finale di gran parte delle ricerche in corso.

La sua applicazione clinica è al momento riservata ad alcune malattie unigeniche, in cui vi è l'alterazione di un unico gene che, una volta individuato e clonato, può essere sostituito mediante trapianto genico. È, quindi, una promettente realtà nel campo della terapia di molte malattie ereditarie, per le quali fino ad oggi non vi erano trattamenti risolutivi. Le neoplasie, invece, sono caratterizzate da un numero elevato di alterazioni genetiche di cui solo in pochi casi se ne conosce il ruolo nel processo tumorale. Risulta ancora molto difficile, quindi, capire come poter applicare un modello terapeutico valido per malattie monogeniche a malattie in cui i geni alterati sono molto numerosi. La prospettiva in questo campo è che solo pochissime forme tumorali beneficino di tale trattamento, e saranno quelle in cui vi è un basso numero di alterazioni genetiche come nel caso di alcune neoplasie del sistema ematopoietico. Le caratteristiche molecolari della maggior parte dei tumori solidi rendono, quindi, questa prospettiva ancora molto lontana in relazione alla necessità di ulteriori importanti acquisizioni.

La terapia genica consiste nel trapianto di geni nuovi che sostituiscano geni alterati non funzionanti. L'inserimento di un gene in una cellula può essere ottenuto attraverso l'impiego di mezzi chimico-fisici o di virus. I primi hanno una scarsa efficienza, mentre i secondi si configurano come il sistema di trapianto genico più efficace soprattutto per popolazioni cellulari molto vaste. A tale scopo sono stati creati virus incapaci di riprodursi nelle cellule, di danneggiarle e di diffondersi; sono vettori retrovirali privi delle informazioni genetiche per la sintesi delle proteine virali, e il gene terapeutico si sostituisce a queste istruzioni mancanti. Perché il trapianto sia efficace il gene inserito deve rimanere nella cellula, rimanere immutato, e non deve danneggiarla; tali condizioni non sono state ancora soddisfatte e il cammino da compiere in questo ambito è ancora lungo.

In campo oncologico sono due gli approcci possibili: migliorare la risposta del sistema immunitario anti-tumore trapiantando geni per citochine o recettori per citochine nei linfociti, e trapiantare determinati geni direttamente nelle cellule tumorali.

Nel primo caso sono stati eseguiti numerosi studi in animali da esperimento isolando i linfociti dai tessuti neoplastici (TIL: Tumor Infiltrating Lymphocytes). Questi, dotati di una spiccata attività antitumorale, una volta

coltivati e proliferati venivano trapiantati con il gene del TNF α allo scopo di potenziarne l'azione e, successivamente, somministrati alle cavie. I risultati ottenuti erano incoraggianti, ma la sperimentazione sull'uomo ha dimostrato notevoli effetti collaterali in relazione alla produzione del TNF α , ed una insufficiente azione antitumorale. Il trapianto di geni per alcune citochine (IL-2, interferoni, IL-6, IL-7) in cellule tumorali si è dimostrato, invece, in grado di stimolare solamente una reazione infiammatoria aspecifica. Il programma futuro è quello di generare un'attivazione immunologica specifica e possibilmente permanente.

Il secondo approccio potrebbe consentire di aumentare la sensibilità delle stesse cellule tumorali verso determinati antitumorali, o di aumentarne l'immunogenicità tumorale tramite la maggiore espressione degli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I. In oltre vi è la prospettiva ancora lontana di poter trapiantare nelle cellule neoplastiche geni che codifichino per proteine in grado di imitare l'azione fisiologica del prodotto dei geni oncogeni alterati o di indurre nelle cellule cancerose la apoptosi.

La "Food and Drug Administration" degli Stati Uniti ha rilasciato nel giugno 1994 il suo parere favorevole ad 11 protocolli di manipolazione genetica sull'uomo: 6 protocolli riguardano la terapia dei tumori, 3 la terapia delle malattie genetiche e 2 la terapia dell'AIDS.

La terapia genica può, quindi, rappresentare un nuovo approccio per la cura delle malattie dell'uomo, e nonostante le problematiche che il fenomeno tumorale oppone alla sua applicazione nel campo della terapia dei tumori, sarebbe antiscientifico ed immorale non verificarla fino in fondo finché vi sarà la speranza di poter guarire in questo modo anche una sola di queste malattie altrimenti inguaribili (28).

Bibliografia

- 1) Schichman SA, Croce CM. *Oncogenes*. Cancer Medicine 4th Ed. Edited by J.F. Holland, E. Frey, R. Bast Jr. D. Kufe, D. Morton, and R. Weichselbaum. Baltimora. Williams and Wilkins, 1996 (in press).
- 2) Ohta M, Coticelli MG, Baffa R, et al. C.M. Croce. *The FHIT Gene, Spanning the Chromosome 3p14.2 Fragile Site and Renal Carcinoma-Associated t(3;8) Breakpoint, Is Abnormal in Digestive Tract Cancers*. Cell 84:587, 1996.
- 3) Sozzi G, Veronese ML, Negrini M et al.: *The FHIT gene at 3p14.2 is abnormal in lung cancer*. Cell, 85:17, 1996.
- 4) D'Agnano I, D'Angelo C, Savarese A et al. *DNAPloidy, Proliferative Index and Epidermal Growth Factor Receptor expression and prognosis in patients with gastric cancer*. Lab Invest, 72(4):432, 1995.
- 5) Ruge M, Sonogo F, Panozzo M et al. *Pathology and Ploidy in the Prognosis of Gastric Cancer with No Extranodal Metastasis*. Cancer 73:1127, 1994.
- 6) Correa P, Shiao Yih-hong. *Phenotypic and Genotypic Events in Gastric Carcinogenesis*. Cancer Res 54 (suppl.7):1941, 1994.
- 7) Tahara E. *Molecular Mechanism of stomach carcinogenesis*. J. Cancer Res Clin Oncol 119:265, 1993.
- 8) Tahara E. *Genetic Alterations in Human Gastrointestinal Cancers*. Cancer 75:1410, 1995.
- 9) Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A. *The Molecular Biology of Esophageal and Gastric Cancer and Their Precursors: Oncogenes, Tumor Suppressor genes, and Growth Factor*. Hum Pathol 25:968, 1994.
- 10) Hirohashi S, Sugimura T. *Genetic Alterations in Human Gastric Cancer*. Cancer Cells 3 (2):49, 1991.
- 11) Brito MJ. *Oncogenes and Gastric cancer*. Eur J Cancer Prev 3 (suppl.2):47, 1994.
- 12) Tahara E, Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H. *Gene Alterations in Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer*. Eur J Gastroenterology & Hepatology 6 (suppl.1): 597, 1994.
- 13) Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H. *Aberrant Expression of c-met mRNA in Human Gastric Carcinomas*. Int. J. Cancer 55:72, 1993.
- 14) Rhyu MG, Park WS, Jung YJ et al. *Allelic Deletions of MCC/APC and p53 Are Frequent Late Events in Human Carcinogenesis*. Gastroenterology 106:1584, 1994.
- 15) Oiwa H, Maehara Y, Ohno S et al. *Growth Pattern and p53 Overexpression in Patients with Early Gastric Cancer*. Cancer 75:1454, 1995.
- 16) Renault B, van den Broeck M, Fodde R et al. *Base Transitions Are the Most Frequent Genetic Changes at p53 in Gastric Cancer*. Cancer Res 53:2614, 1993.
- 17) Ranzani GN, Luinetti O, Padovan LS et al. *p53 Gene Mutations and Protein Nuclear Accumulation Are Early Events in Intestinal Type Gastric Cancer but Late Events in Diffuse Type*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 4:223, 1995.
- 18) Tatsuta M, Iishi H, Baba M et al. *Expression of c-myc mRNA as an Aid in Histologic Differentiation of Adenoma from Well Differentiated Adenocarcinoma in the Stomach*. Cancer 73:1795, 1994.
- 19) Kim YJ, Ghu HD, Kim DY et al. *Expression of Cellular Oncogenes in Human Gastric Carcinoma: c-myc, c-erb B2, and c-Ha-ras*. J Surg Oncol 54:157, 1993.
- 20) Itoh H, Hattori Y, Sakamoto H et al. *Preferential Alternative Splicing in Cancer Generates a K-sam Messenger RNA with Higher Transforming Activity*. Cancer Res 54:3237, 1994.

- 21) Baffa R, Negrini M, Mandes B et al. *Loss of Heterozygosity for Chromosome 11 in Adenocarcinoma of the Stomach*. *Cancer Res* 56:268, 1996.
- 22) Ranzani GN, Pellegata NS, Previderè C et al. *Heterogeneous Protooncogene Amplification Correlates with Tumor Progression and Presence of Metastases in Gastric Cancer Patients*. *Cancer Res* 50:7811, 1990.
- 23) Tokunaga A, Onda M, Okuda T et al. *Clinical Significance of Epidermal Growth Factor (EGF), EGF Receptor, and c-erbB-2 in Human Gastric Cancer*. *Cancer* 75:1418, 1995.
- 24) Birchmeier W. *E-cadherin as a Tumor (invasion) Suppressor Gene*. *Bio Essays* 17(2):97, 1995.
- 25) Yamaguchi A, Saito M, Goi T et al. *Expression of CD44 Variant Exons 8-10 in gastric Cancer*. *Jpn J Cancer Res* 86:1166, 1995.
- 26) Miwa T, Watanabe A, Yamada Y et al. *Progression in Gastric Carcinoma Relative to the Ratio of CD44 Epithelial Variant Transcript to CD44 Hematopoietic Variant Transcript*. *Cancer* 77:25, 1996.
- 27) Correa P. *Helicobacter Pylori and Gastric Carcinogenesis*. *Am J Surg Pathol* 19 (suppl.1):37, 1995.
- 28) Panetta A. *Attuali Orientamenti in Tema di Terapia Genetica del Cancro*. *Adriamedica* 13:39, 1995.

CAPITOLO 8

PLOIDIA ED ALTRI MODERNI FATTORI PROGNOSTICI

La valutazione prognostica delle neoplasie gastriche è andata incontro ad una grande evoluzione negli ultimi anni: dalle valutazioni puramente cliniche degli anni sessanta si è passati alle varie edizioni delle classificazioni patologiche della UICC, della AJC e della JRS GC che hanno dimostrato il preciso rapporto esistente tra stadio di malattia e prognosi.

La stadiazione patologica presenta tuttavia dei limiti intrinseci: essa è infatti in grado di fornire esclusivamente un quadro statico della neoplasia al momento della diagnosi ma non di definirne il comportamento biologico e l'evoluitività.

Qualche passo avanti è stato compiuto in questo senso con l'introduzione nei vari sistemi di classificazione e stadiazione di alcuni nuovi parametri quali il "grading", l'istotipo sec. Lauren, la classificazione di Ming, la citologia del liquido di lavaggio peritoneale.

Ulteriori elementi di novità sono stati introdotti di recente con gli studi sulle caratteristiche biologiche delle neoplasie: vasta applicazione clinica stanno avendo la valutazione del corredo di DNA nucleare e dell'Indice Proliferativo con citometria a flusso e la ricerca dei recettori per l'Epidermal Growth Factor (EGF-R) con metodica immunostochimica.

La citometria a flusso si basa sul conteggio delle cellule provenienti da un campione di tessuto normale o patologico: queste, previamente trattate con fluorocromi specifici per il DNA, vengono eccitate da una fonte luminosa e fatte passare attraverso un sensore che ne misura la fluorescenza. I valori risultanti sono espressione del contenuto di DNA delle cellule esaminate.

L'Epidermal Growth Factor è un fattore di crescita che stimola la proliferazione delle cellule in coltura e attiva un recettore di membrana ad alta attività specifica con la tirosin-chinasi; l'espressione di livelli elevati del recettore (EGF-R) risulta in un vantaggio per la cellula neoplastica che sfocia di solito in un incremento della velocità di crescita della neoplasia.

Ploidia e ciclo cellulare

La citometria a flusso si presta molto bene per l'analisi delle varie fasi del ciclo cellulare dimostrandosi in grado di stabilire il numero di cellule presenti in ciascuna fase di esso.

La gran parte delle cellule si posiziona nella fase detta G1, o fase di riposo (intervallo postmitotico) che costituisce più di metà dell'intero ciclo cellulare; in alcuni casi questo intervallo è particolarmente lungo e si parla allora di periodo G1 protratto o fase G0. Il corredo di DNA in questa fase è considerato normale e viene definito diploide o euploide (2c) (Fig. 1).

Ad essa succede la fase S nella quale avviene la sintesi del DNA e costituisce un terzo del ciclo cellulare. Nella fase G2, detta intervallo premitotico, la cellula si trova a possedere il doppio del corredo nucleare iniziale (4c); a questa fase succede la mitosi con la divisione cellulare. La sintesi di DNA si verifica quindi nella fase S e procede fino a quando non si arresta nella fase G2.

L'istogramma del DNA ottenuto con la citometria a flusso (Fig. 2) riporta sull'asse delle ordinate il numero delle cellule o dei nuclei e sull'asse delle ascisse la quantità di DNA.

Così in un istogramma normale il picco più elevato appartiene alla fase G0-G1 nella quale è compreso un grande numero di cellule in fase di riposo, con corredo nucleare normale (2c); il "ponte" che collega il picco 2c al secondo picco, di dimensioni minori, proprio della fase G2-M, rappresenta la fase S, nella quale si collocano le cellule che sono in attiva sintesi di DNA.

Nella maggior parte dei tessuti il range di normalità della fase S è compreso tra il 3 ed il 10% della totalità dei nuclei analizzati.

La fase G2-M rappresenta una popolazione cellulare con corredo di DNA doppio del normale (4c), proprio di una cellula in fase di divisione.

Il tessuto normale ha un numero prevedibile di cellule in ciascuna fase del ciclo cellulare: la maggior parte di esse sono nella fase di riposo G0, con corredo di DNA normale (euploide, 2c).

Una parte dei tumori solidi è caratterizzata al contrario da popolazioni cellulari con quantità di DNA più o meno alterata, configurante lo stato definito "aneuploidia". Una neoplasia viene definita aneuploide quando la deviazione del picco principale è maggiore del 20% rispetto alla cellula normale.

Nella figura 3 sono riportati vari esempi di istogrammi di tessuto neoplastico:

a) tumore diploide o paradiploide, in cui la popolazione cellulare principale presenta un corredo di DNA simile a quello della cellula normale con un solo picco in corrispondenza di 2c sull'asse delle ascisse;

b) tumore aneuploide, con la popolazione cellulare più numerosa situata in 4c, con un corredo di DNA doppio rispetto a quello della cellula normale;

c) tumore con due popolazioni cellulari, una diploide, l'altra aneuploide;

d) tumore con due popolazioni cellulari aneuploidi.

L'applicazione clinica della citometria a flusso in oncologia si basa sulla possibilità offerta da questa metodica di individuare sottopopolazioni di cellule neoplastiche con corredo nucleare diploide, paradiploide, iperploide, ipodiploide, e di calcolare l'Indice Proliferativo, definito dalla percentuale di cellule in fase attiva di sintesi. La correlazione di questi moderni parametri con quelli classici costituenti le attuali stadiazioni (TNM, grading, istotipo, ecc.) e con la prognosi della malattia è lo scopo di numerosi studi e rappresenta la prima tappa verso una corretta individuazione del comportamento biologico della neoplasia.

L'analisi citofluorimetrica può essere condotta su tessuto fresco o su tessuto fissato e incluso in paraffina (1-4); la possibilità di correlare retrospettivamente questi parametri biologici alla evoluzione clinica della malattia, si è ottenuta grazie alle metodiche di analisi su materiale conservato, fissato e paraffinato appartenente a pazienti operati molto tempo prima. L'attendibilità dei valori di DNA ottenuti con tale metodica è stata dimostrata preliminarmente su numerosi tipi di neoplasie (1,2,5,6).

Per quanto riguarda il cancro gastrico, la significatività prognostica dei parametri legati all'analisi della ploidia è stata già dimostrata da numerose esperienze (7-12).

Riportiamo al riguardo l'esperienza maturata nell'Istituto Tumori "Regina Elena" di Roma, basata sullo studio di 130 pazienti con carcinoma gastrico sottoposti a terapia chirurgica, nei quali furono misurati DNA ed EGF-R, correlandoli ai fattori prognostici tradizionali, alla sopravvivenza e all'intervallo libero da malattia (11-13).

L'ESPERIENZA DELL'ISTITUTO REGINA ELENA

Pazienti e Metodi

Sono stati arruolati nello studio 130 casi di adenocarcinomi dello stomaco operati tra il 1985 e il 1995 tutti rigorosamente in follow-up, con un drop out inferiore al 3%.

Sono stati inseriti nello studio i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per adenocarcinoma gastrico dei quali erano disponibili campioni paraffinati o freschi della neoplasia primitiva e, in alcuni casi, delle metastasi linfonodali. Di tutti i pazienti operati prima del 1991 sono state riutilizzate le inclusioni in paraffina dei campioni a suo tempo utilizzate per l'esame istologico ed ancora disponibili. Dopo il 1991, di alcuni pazienti sono stati utilizzati frammenti freschi del tumore (conservati in azoto liquido) mentre per altri si è fatto ricorso alle inclusioni paraffinate. Complessivamente per 101 pazienti sono state usate le inclusioni e per 29 i campioni freschi.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti affetti da neoplasie non epiteliali.

Dal punto di vista anatomopatologico, le neoplasie gastriche, tutte adenocarcinomi, erano localizzate in 21 casi (16%) al terzo superiore dello stomaco, in 39 casi (30%) al terzo medio e in 60 casi (46%) al terzo inferiore. In cinque casi (4%) si è trattato di neoplasie diffuse alla quasi totalità del viscere e in altri cinque casi (4%) la neoplasia era insorta su moncone gastrico, esito di pregressa gastroresezione.

Lo studio del parametro T ha fatto registrare 23 T1 (18%), 34 T2 (26%), 46 T3 (35%) e 27 T4 (21%).

I linfonodi erano indenni in 49 casi (38%); metastasi al I e al II livello linfonodale erano presenti rispettivamente in 37 (28%) e 44 (34%) casi.

Ventuno casi (16%) sono stati classificati M1: in 17 casi si è trattato di metastasi epatiche (13 delle quali reseccabili all'atto della laparotomia), mentre in altri 4 casi l'esame citologico e immunocitochimico sul liquido di lavaggio peritoneale, eseguito di routine in tutti i casi, ha dimostrato la presenza di cellule neoplastiche libere in peritoneo.

La suddivisione in stadi secondo il sistema TNM UICC 1987 ha dato i seguenti risultati: 19 pazienti (15%) allo stadio IA, 22 (17%) allo stadio IB, 15 (11%) al II, 23 (18%) al IIIA, 23 (18%) al IIIB e 28 (21%) al IV stadio.

Istologicamente si è trattato di forme intestinali sec. Lauren in 72 casi (55%), di forme diffuse in 51 casi (39%) e di forme miste nei restanti 7 casi (6%).

Lo studio del grading ha permesso di rilevare 29 casi (22%) di adenocarcinoma ben differenziato (G1), 68 casi (53%) moderatamente differenziato (G2) e 33 casi (25%) scarsamente differenziato (G3).

Dal punto di vista chirurgico, 80 pazienti (61%) sono stati sottoposti a gastrectomia totale e 46 pazienti (36%) a gastrectomia subtotala; in tutti i casi è stata eseguita omentectomia e linfadenectomia D1 o D2. Quattro casi (3%) sono risultati non reseccabili alla laparotomia esplorativa: di essi, 2 hanno subito una gastroenteroanastomosi derivativa. La gastrectomia totale è stata eccezionalmente eseguita di principio, più frequentemente sulla scorta delle caratteristiche anatomopatologiche della neoplasia (sede, estensione, stadio, istotipo) e delle condizioni del paziente.

Ai fini della valutazione prognostica, è stata estratta dal gruppo di 130 casi una serie di 68 pazienti operati prima del 1989, per i quali esiste un follow-up clinico superiore a 5 anni, con dati completi relativi alla sopravvivenza, all'intervallo libero e all'eventuale ritorno di malattia.

La sopravvivenza complessiva a cinque anni di questi pazienti è risultata del 56%, con sopravvivenza a un anno del 75%, a due anni del 65%, a tre anni del 60% ed a quattro del 59%.

I fattori biologici oggetto dello studio, ploidia e Indice Proliferativo, nei 101 pazienti nei quali si è fatto ricorso a campioni paraffinati della neoplasia, sono stati valutati esclusivamente sul tessuto neoplastico. Nei 29 casi nei quali sono stati utilizzati frammenti freschi, l'analisi è stata eseguita sulla neoplasia e per confronto diretto su frammenti di mucosa gastrica esente da cancro. In 15 casi infine l'analisi è stata eseguita anche sui linfonodi perigastrici metastatici.

La valutazione della ploidia e della fase S è stata fatta mediante citometria a flusso.

Tecnica della Citometria a Flusso

Prima della determinazione biologica si è proceduto a un controllo istologico delle sezioni, per accertare l'effettiva presenza in esse di tessuto neoplastico.

Questo controllo è stato effettuato su sezioni di 4 micron di spessore osservate con microscopio a sorgente luminosa convenzionale.

Per eseguire la citometria a flusso dei tessuti paraffinati, sono state poste in provette di vetro due o tre sezioni di 40 micron di spessore di ciascun campione della sezione colorata con ematossilina ed eosina e quindi trattati con due passaggi in xilene per 10 minuti.

Queste sono state progressivamente reidratate mediante immersione per 10 minuti in etanolo al 100% (due volte), al 95%, al 70% ed al 50%. Il tessuto fissato così trattato e quello fresco sono stati immersi due volte in una soluzione tampone salina fosfato-sodica (Phosphate Buffered Saline-PBS), finemente sminuzzati ed incubati in una soluzione di 75 KU/ml di ribonucleasi per 30 minuti a temperatura ambiente.

Il materiale è stato passato attraverso un filtro in nylon da 100 micron e, dopo essere stato centrifugato, è stato posto in incubazione per un'ora a 37°C in perfusione continua in una soluzione allo 0,5% di pepsina. I campioni sono stati immersi in PBS, esaminati al microscopio e posti in incubazione per un'intera notte a 4°C in soluzione contenente 50 mg/ml di iodio propide in PBS.

Dopo il passaggio attraverso un filtro di nylon da 80 micron si è eseguita l'analisi al citofluorimetro.

La fluorescenza propidio-DNA è stata misurata con il passaggio in un filtro da 620 nm. di lunghezza d'onda. Dopo aver registrato almeno 15.000-20.000 eventi per ogni campione, si sono ottenuti gli istogrammi relativi.

Una popolazione cellulare è stata considerata diploide quando l'istogramma relativo mostrava un unico picco in G0/G1. Le popolazioni cellulari che mostravano due distinti picchi G0/G1 sono state considerate aneuploidi.

L'Indice di DNA (D.I.) è stato calcolato dividendo il numero del canale modale del picco G0/G1 aneuploide con il canale modale del picco G0/G1 diploide. Nella neoplasia con più di una linea staminale, il grado di ploidia è stato definito dall'indice di DNA del picco più anomalo. Il coefficiente di variabilità accettato in ciascun caso è stato inferiore all'8%.

La percentuale di cellule nei diversi compartimenti del ciclo cellulare è stata valutata applicando a ciascun istogramma un modello matematico.

La proliferazione cellulare tumorale è stata valutata in termini di Indice Proliferativo (Proliferative Index: P.I.) espresso dalla percentuale di cellule neoplastiche in fase di sintesi del DNA (S e G2/M del ciclo cellulare). È stato adottato un cut-off di 3,8% che stabilisce il limite al di sotto del quale l'attività proliferativa è stata considerata bassa.

Risultati

I risultati emersi dalla ricerca sono stati di ordine biologico e clinico: i primi, derivanti dalla correlazione tra i fattori biologici in esame (Ploidia, Indice Proliferativo) ed i fattori prognostici "classici" (TNM, Stadio, Grading, tipo istologico di Lauren), sono stati valutati nell'intera casistica; i secondi derivanti dalla correlazione dei medesimi fattori con la sopravvivenza e la progressione di malattia, riguardano la serie di 68 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico prima del 1989, con follow-up noto superiore a 5 anni.

In tutti i pazienti è stata possibile la valutazione del contenuto di DNA, sia nei casi di materiale paraffinato, sia nei casi di materiale fresco. Gli istogrammi, ottenuti con un software dedicato e interfacciato al citofluorimetro, sono stati tutti di alta qualità.

a) Risultati di carattere biologico

Le popolazioni cellulari esaminate sono risultate diploidi in 68 casi (52%) e aneuploidi in 62 casi (48%) (Tab. 1). Il grado di aneuploidia è stato valutato con il calcolo dell'indice di DNA (D.I.), per $D.I. = n. G0-G1 \text{ aneuploidi} / n. G0-G1 \text{ diploidi}$. Si sono ottenuti valori compresi tra un minimo di 1.04 ("near ploidy") e un massimo di 3.90, con un valore medio di 1.27.

Tab. 1 - Caratteristiche biologiche delle 130 neoplasie in studio

<i>Ploidia (130 casi)</i>	
Diploidi	52% (68)
Aneuploidi	48% (62)
 <i>Indice proliferativo (84 casi)</i>	
P.I. ≤ 3,8%	42% (35)

P.I. > 3,8%	58% (49)
<i>EGF-R (55 casi)</i>	
Positivi	69% (38)
Negativi	31% (17)

La determinazione dell'Indice Proliferativo (P.I.) è risultata possibile solo su 84 casi (65%), perché nei rimanenti 46 campioni, tutti paraffinati, le impurità presenti ne hanno reso poco attendibile la lettura. L'indice proliferativo, negli 84 casi valutati, ha dimostrato in 35 casi (42%) lesioni a bassa attività proliferativa (P.I. < 3,8%) e in 49 casi (58%) lesioni ad alta attività (P.I. > 3,8%) (Tab. 1).

1) Ploidia vs. P.I.

Le lesioni a basso indice proliferativo sono risultate diploidi nel 69% dei casi (24/35), e aneuploidi nel restante 31%, le lesioni ad alto indice proliferativo si sono dimostrate al contrario aneuploidi nel 65% dei casi (32/49) e diploidi nel rimanente 35% (Tab. 2).

Tab. 2 - Correlazione tra Indice Proliferativo e Ploidia (84 casi)

P.I. ≤ 3,8%	Diploidi	69% (24/35)
	Aneuploidi	31% (11/35)
P.I. > 3,8%	Diploidi	35% (17/49)
	Aneuploidi	65% (32/49)

2) Ploidia vs: TNM, Stadio, Grading

Le neoplasie T1 e T2 sono risultate euploidi rispettivamente nel 74% e nel 58% dei casi. Quelle T3 e T4 sono invece risultate aneuploidi nel 59% e nel 55% dei casi ($P < 0,0001$) (Tab. 3).

Tab. 3 - Correlazione tra T e Ploidia (130 casi)

	<i>Diploidi</i>	<i>Aneuploidi</i>
T1	74% (17/23)	26% (6/23)
T2	58% (20/34)	42% (14/34)
T3	41% (19/46)	59% (27/46)
T4	45% (12/27)	55% (15/27)

Lo studio del parametro N ha dimostrato che le forme N0 erano euploidi nel 57% dei casi ($P < 0,0001$).

Al contrario la correlazione con il parametro N+ non ha dimostrato significatività statistica, come anche hanno fatto rilevare le correlazioni con il parametro M e con il Grading.

Per quanto riguarda lo stadio si è rilevato il 63% di forme euploidi al I stadio (26/41) e il 43% al IV stadio (12/28) ($P < 0,001$).

3) P.I. Vs. TNM, Stadio

La correlazione con l'Indice Proliferativo ha fornito risultati simili: le neoplasie T1 e T2 si sono dimostrate a bassa attività mitotica nel 62% e nel 65% dei casi rispettivamente ($P < 0,001$). Le forme T3 e T4 invece sono risultate ad alta proliferazione, nel 75% e nell'68% dei casi rispettivamente ($P < 0,00001$) (Tab. 4) Anche per questo parametro le correlazioni con l'N+, l'M e il grading non sono risultate significative.

Tab. 4 - Correlazione tra T e P.I. (84 casi)

	<i>P.I. ≤ 3,8%</i>	<i>P.I. > 3,8%</i>
T1	62% (8/13)	38% (5/13)
T2	65% (13/20)	35% (7/20)
T3	25% (8/32)	75% (24/32)
T4	32% (6/19)	68% (13/19)

Correlando lo stadio al P.I. si è rilevato che mentre le neoplasie al I stadio erano costituite per il 60% da forme a bassa proliferazione, per le neoplasie al III e al IV stadio si è trattato di forme altamente proliferanti nel 63% e nel 74% dei casi rispettivamente ($P < 0,001$).

La ploidia è stata misurata nei linfonodi metastatici in 15 pazienti. In tutti i casi tranne uno, la metastasi è risultata diploide sia che la neoplasia primitiva fosse diploide (10 casi) sia che fosse aneuploide (4 casi). In un solo caso la metastasi linfonodale è risultata aneuploide (D.I. 2.5) mentre il tumore primitivo era diploide. Di questo piccolo campione di linfonodi metastatici l'indice proliferativo è stato misurabile in soli 8 casi, troppo pochi per avere dati significativi.

b) Risultati di Carattere Clinico

Nel gruppo di 68 pazienti operati da oltre cinque anni, si sono ottenuti i seguenti risultati:

Ploidia: i pazienti affetti da neoplasia diploide sono sopravvissuti a 5 anni nel 66.7% dei casi, contro il 43.7% dei casi aneuploidi ($p=0.02$) (Fig. 4). In 59 casi, limitatamente alla ploidia, si è valutata la ripresa di malattia a un anno dall'intervento nei casi M0: si sono registrate 12 riprese di malattia (locoregionale o metastatica); quattro erano sostenute da neoplasie diploidi (6.7%), mentre 8 originavano da forme aneuploidi (13.5%). Le percentuali dei pazienti viventi e liberi da malattia a 1, a 3 e a 5 anni sono state: per le forme diploidi 87.5%, 78.1% e 78.0%; per le forme aneuploidi 69.2%, 57.7%, e 53.8% ($P=0,02$) (Fig. 5).

Indice proliferativo: i pazienti con neoplasie a basso indice proliferativo ($P.I. < 3.8$) sono risultati viventi a cinque anni nel 63.6% dei casi, rispetto al 36.8% registrato tra i pazienti con un indice proliferativo > 3.8 ($p = 0,08$) (Fig. 6).

Sono state eseguite le seguenti correlazioni in relazione alla sopravvivenza:

– N e Ploidia. Per le forme N0 diploidi si è registrata sopravvivenza a 5 anni nell'88.9% dei casi, contro il 72.7% delle forme aneuploidi. Gli N+ viventi a cinque anni sono stati il 44.4% dei diploidi (8/18) e il 28.6% degli aneuploidi (6/21) ($p = 0,15$);

– Stadio e Ploidia. Per lo stadio I i viventi a cinque anni sono stati il 90% delle forme diploidi e il 72.7% delle forme aneuploidi. Al II stadio, a cinque anni, era vivente il 74% dei diploidi contro il 45.6% degli aneuploidi. Al III stadio la sopravvivenza è stata del 47.5% degli euploidi contro il 28.6% degli aneuploidi ($P=0,15$). Al IV stadio, per il quale nessun paziente è risultato vivente a due anni, l'analisi è risultata ovviamente impossibile (Fig. 7).

Recettori per lo Epidermal Growth Factor (EGF-R)

Lo studio delle caratteristiche biologiche delle neoplasie in esame ha compreso, in 55 casi, la determinazione immunistochemica dei recettori per l'Epidermal Growth Factor (EGF-R)

Questo recettore è stato sempre trovato, quando espresso, nel citoplasma delle cellule neoplastiche, ma non nel nucleo. Nessuna reattività è stata osservata nel tessuto non neoplastico dello stomaco degli stessi pazienti nei quali è stato esaminato.

La determinazione è stata eseguita su sezioni di 4 mm di tessuto trattato a temperatura ambiente per 30 minuti con una soluzione di saponina allo 0.05% lavato in PBS e poi incubato con anticorpo policlonale EGF-R di coniglio Ab-4 (100 mg/ml) diluito 1:100 v/v per un'ora a temperatura ambiente. L'anticorpo di coniglio, fissato ai recettori cellulari per l'EGF, è stato rivelato con un complesso di perossidasi-streptavidina-biotina. Le sezioni sono state quindi colorate con ematossilina al 50%. L'intensità della reazione immunoperossidasi è stata classificata come segue: negativa, debolmente positiva (+), moderatamente positiva (++), fortemente positiva (+++).

L'esame immunistochimico relativo all'EGF-R è stato possibile in 55 casi: i recettori sono risultati espressi in 38 casi (69%) e non espressi in 17 (31%) (Tab. 1).

25 neoplasie aneuploidi di questa serie hanno espresso positività per l'EGF-R in 22 casi, mentre nelle 30 neoplasie diploidi si è avuta positività per l'EGF-R solo in 16 casi (Tab. 5).

L'espressione dell'EGF-R è risultata correlata con l'Indice Proliferativo. Un alto P.I. è stato osservato nella maggior parte dei tumori EGF-R positivi (15/24). Al contrario 6 neoplasie su 9 a basso P.I. erano EGF-R negative (Tab. 6).

Tab. 5 - Correlazione tra EGF-R e Ploidia (55 casi)

E.G.F.-R (-)	Diploidi	82% (14/17)
	Aneuploidi	18% (3/17)
E.G.F.-R (+)	Diploidi	42% (16/38)
	Aneuploidi	58% (22/38)
(p = 0,006)		

Tab. 6 - Correlazione tra EGF-R e P.I. (33 casi)

E.G.F.-R (-)	P.I. ≤ 3,8%	67% (6/9)
	P.I. > 3,8%	33% (3/9)
E.G.F.-R (+)	P.I. ≤ 3,8%	38% (9/24)
	P.I. > 3,8%	62% (15/24)
(p = n.s.)		

L'EGF-R è stato trovato maggiormente espresso negli stadi avanzati di malattia piuttosto che negli stadi iniziali (84,8% contro il 50%). Delle 15 metastasi linfonodali esaminate infine, 11 sono risultate EGF-R positive.

Correlazione multifattoriale e sopravvivenza: analisi multivariata

Per meglio definire il ruolo prognostico della ploidia, del P.I. e dell'EGF-R, i tre parametri sono stati valutati assieme e correlati alla sopravvivenza. I pazienti sono stati divisi in 4 gruppi indipendentemente dallo stadio sulla base del valore favorevole o sfavorevole dei fattori biologici. La variabile è stata considerata sfavorevole in caso di: aneuploidia, P.I. > 3,8%, EGF-R espresso. Il gruppo 1 include i pazienti con tre parametri favorevoli (diploidia, P.I. ≤ 3,8% e EGF-R negativo); il gruppo 2 include pazienti con un solo parametro sfavorevole; il gruppo 3 i pazienti con due parametri sfavorevoli e il gruppo 4 i pazienti con tre parametri sfavorevoli. L'analisi statistica ha

dimostrato che a 5 anni, il gruppo 1 ha avuto una sopravvivenza del 75 %, il gruppo 2 del 62 %, il gruppo 3 del 57 % e il gruppo 4 del 28 %.

In una fase successiva i vari fattori sono stati sottoposti ad analisi univariata che ha dimostrato che ploidia, pT,pN,M, stadio, istotipo e diametro della neoplasia erano correlati alla sopravvivenza in maniera significativa.

L'analisi multivariata su queste sette variabili ha stabilito che i fattori prognostici indipendenti in grado di influenzare la sopravvivenza erano lo stadio, l'istotipo e la ploidia.

Commento

Nel presente studio è stato esaminato il profilo biologico dell'adenocarcinoma gastrico relativamente al contenuto di DNA (ploidia), alla frazione di cellule in fase S (indice proliferativo) e alla espressione dei recettori per l'Epidermal Growth Factor (EGF-R). I risultati sono stati posti in relazione con il TNM, lo stadio ed il grading delle neoplasie, con la sopravvivenza a 5 anni, con la eventuale progressione neoplastica a un anno di distanza dall'intervento e con la sopravvivenza libera da malattia.

Le neoplasie sono risultate diploidi in 68 casi (52%) e aneuploidi in 62 casi (48%). Questa percentuale di aneuploidia non si discosta da quella rilevata da altri Autori (7-9) ed è comparabile a quella misurata per altre neoplasie umane gastroenteriche (6,14,15).

La correlazione tra ploidia e T è risultata statisticamente significativa: il 74% dei T1 ed il 58% dei T2 ha mostrato un corredo diploide; il 59% dei T3 ed il 55% dei T4 è risultato aneuploide. Questi risultati sono simili a quelli di Korenaga (16) che in uno studio su 264 pazienti ha dimostrato che solo il 24% delle neoplasie limitate alla mucosa era aneuploide. La percentuale di aneuploidia aumentava con la profondità di invasione della parete gastrica raggiungendo il 53% nelle neoplasie T3 e il 61% nelle forme T4. Il dato dimostrerebbe una stretta correlazione tra aneuploidia ed aggressività locale (17). Queste neoplasie, anche se in stadi iniziali, possiedono capacità di infiltrazione e crescita locale paragonabili a quelle dei carcinomi in fase avanzata.

Questo primo risultato è riconducibile all'ipotesi di Inokuchi (18) riguardo l'Early Gastric Cancer (EGC). Secondo questo Autore infatti esistono due forme distinte di EGC.

La prima è caratterizzata da un corredo nucleare diploide o paradiploide, con un DNA Index uguale o poco superiore a 1; clinicamente queste neoplasie sono caratterizzate da bassa aggressività locale, scarsa capacità di metastatizzazione e basse percentuali di recidive post-operatorie. La seconda forma, caratterizzata da un corredo aneuploide, possiede una natura estremamente aggressiva, spiccata capacità di dare metastasi, bassa sopravvivenza a distanza e alte percentuali di recidive post-operatorie.

Per quanto riguarda il parametro N, nel nostro studio l'assenza di metastasi linfonodali ha trovato corrispondenza significativa nella ploidia: sono risultate diploidi circa il 60% delle neoplasie senza metastasi nei linfonodi locoregionali. Il risultato corrisponde a quanto riportato da Haraguchi (19), mentre Korenaga (16) registra netta prevalenza di forme aneuploidi nei casi con metastasi linfonodali, con percentuali di aneuploidia più marcate negli N2 rispetto agli N1.

Nello studio di Montorsi (7) si rilevano più frequenti e precoci metastasi linfonodali in 11 casi di adenocarcinoma aneuploide, valutati mediante tecnica istospettrofotometrica.

Circa lo stadio, la maggioranza dei casi al primo stadio è risultata diploide, mentre la maggior parte delle neoplasie al IV stadio era aneuploide, pur non essendosi registrata significatività statistica nella correlazione tra ploidia e parametro M, a conferma di una stretta relazione tra ploidia del tumore e sua aggressività locale e locoregionale; ad analoghe conclusioni giunge Capurso (20). Il grading non ha mostrato alcun rapporto con la ploidia, contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare: il dato non deve sorprendere se si considera che i due parametri potrebbero essere non correlabili fra loro in quanto il primo è il risultato di una valutazione soggettiva, mentre il secondo è basato su criteri di lettura oggettivi.

Per quanto riguarda il secondo parametro biologico in esame, l'Indice Proliferativo, va detto anzitutto che la sua valutabilità nei campioni paraffinati non è molto alta; nella nostra serie è del 65% (84/130). Il motivo risiede nella scarsa leggibilità del picco di cellule in fase di sintesi (S, G2-M) negli istogrammi "sporchi" per residui dell'inclusione in paraffina. Le popolazioni cellulari ad alta attività proliferativa, sono risultate il 58% dei casi valutabili (49/84).

L'aneuploidia e l'elevata percentuale di cellule in fase di sintesi hanno dimostrato una stretta correlazione: il 65% di "high P.I." è aneuploide e il 69% di "low P.I." è diploide. Il dato risulta confermato dalla letteratura (19, 21) e dimostra che la capacità di sviluppare un assetto genetico anomalo per quantità di materiale nucleare è maggiore tra le cellule a più spiccata attività mitotica e viceversa.

Analogamente alla ploidia, l'Indice Proliferativo ha mostrato correlazioni significative solo con il T e con lo stadio. Le neoplasie T1, sono risultate nel 62% dei casi a basso Indice Proliferativo, mentre le forme T4 sono risultate composte per il 68% da popolazioni cellulari ad alto Indice Proliferativo. Il risultato è analogo a quello riportato da Korenaga (16). Per le neoplasie al I stadio si è trattato per il 60% di forme a bassa proliferazione. Le neoplasie al III e IV stadio sono risultate costituite dal 63% e dal 74% da forme ad alta proliferazione. Il dato è poco più alto di quello rilevato da Kimura (17) e Korenaga (16).

L'EGF-R è stato misurabile in soli 55 casi. Nel 69% di essi si è trattato di neoplasie positive, cioè che esprimono, seppure in percentuali diverse, i recettori in questione.

Hirose (22) riporta una simile distribuzione nel cancro dello stomaco in fase avanzata. L'analisi dei dati ha dimostrato una buona correlazione tra ploidia, Indice Proliferativo e EGF-R. L'espressione dei recettori per l'EGF è risultata coincidere con le neoplasie ad elevata aggressività locale e con metastasi linfonodali (l'89% dei T4 ed il 78% degli N+ sono risultati EGF-R positivi). Come indicato da Ichiyoshi (23), l'espressione dell'EGF-R risulta in una maggiore capacità invasiva della neoplasia.

Le correlazioni tra ciascuno dei tre fattori biologici in esame e la sopravvivenza sono risultate assai dimostrate e significative. Per la ploidia, indipendentemente da altri parametri, si è avuto il 67% dei diploidi vivi a 5 anni contro il 44% circa degli aneuploidi. Queste percentuali sono più basse di quelle riportate da Korenaga (16) che sono del 90.6% per i diploidi contro il 74.7% degli aneuploidi; il diverso risultato è probabilmente influenzato dalla diversa incidenza nelle due serie delle forme "early". A conferma di ciò, valgono i risultati di Haraguchi (19) che sono simili a quelli della nostra serie, se si escludono dall'analisi le forme iniziali.

L'esame della sopravvivenza ha particolare valore se riferita ai soli casi liberi da malattia; nella nostra serie, in 59 casi M0, T < 4, abbiamo avuto, nei casi di neoplasia diploide, una sopravvivenza libera da malattia a cinque anni del 78% contro il 54% circa nei casi aneuploidi. Per converso, dei 12 casi in cui si è avuta ripresa di malattia entro un anno dall'intervento, il 66% (8 casi) era aneuploide; questo rilievo conferma i dati di Kimura (17) e di Haraguchi (19).

L'Indice Proliferativo, rispetto alla ploidia, riveste un ruolo di minore importanza nel condizionare la prognosi. Analogamente può dirsi per l'EGF-R che non è sembrato di rilevante importanza nell'influenzare la sopravvivenza a cinque anni, contrariamente a quanto riferisce Ichiyoshi (18).

La correlazione dei fattori stadio e ploidia con la sopravvivenza si è dimostrato assai significativo. Per ogni stadio la sopravvivenza a 5 anni dei diploidi è risultata maggiore di quella degli aneuploidi.

Al I stadio, si è riscontrata una differenza di sopravvivenza del 20%: (90% diploidi, contro 72.7% aneuploidi); al II stadio questa è risultata ancora più evidente (74% contro 45.6%) e si è confermata anche per il III stadio (47.5% contro 28,6%).

È interessante notare come il valore prognostico della ploidia contraddica in alcuni casi quello della stadiazione: infatti la sopravvivenza a cinque anni dei tumori euploidi al III stadio è del 47.5% mentre la sopravvivenza degli aneuploidi al II stadio risulta solo del 45.6%; analogamente risultano viventi a cinque anni il 74% delle neoplasie euploidi al II stadio contro il 72,7% delle aneuploidi al I stadio.

Il fattore ploidia dunque sembra in grado di influenzare la prognosi nell'ambito dello stesso fattore prognostico stadio; il corredo diploide di una neoplasia ne determina un comportamento biologico indipendente dal suo aspetto anatomo-chirurgico e patologico, più vicino a quello delle forme aneuploidi dello stadio meno avanzato.

In breve, la ploidia determina una dicotomia nell'ambito di ciascun stadio: ne risulta che il comportamento biologico delle forme diploidi di uno stadio è simile a quello delle forme aneuploidi dello stadio inferiore.

Meno importanti e dimostrative sembrano le correlazioni tra progressione di malattia, sopravvivenza, e gli altri due fattori biologici ossia l'indice proliferativo e i recettori per l'EGF.

Una indicazione di grande interesse deriva dall'analisi multifattoriale: valori favorevoli dei tre indicatori biologici coincidono con sopravvivenze ogni stadio, largamente superiori a quelle ottenute nei casi con valori sfavorevoli degli stessi tre fattori.

Sembra inoltre esistere un parallelismo tra il numero dei fattori favorevoli e la sopravvivenza a 5 anni: dal 75% per tutti e tre i fattori favorevoli, al 62% con 2 favorevoli, al 57% per uno solo favorevole, al 28% per tutti e tre sfavorevoli.

L'analisi univariata ha poi messo in evidenza che i principali effetti sulla prognosi risultavano appannaggio dello stadio e dei fattori T,N,M, dell'istotipo, del diametro della neoplasia e della ploidia.

L'analisi multivariata ha mostrato chiaramente che la ploidia è un fattore prognostico indipendente in grado di influenzare la sopravvivenza, secondo soltanto a stadio ed istotipo.

Il ruolo della ploidia come fattore prognostico indipendente per il cancro dello stomaco è controverso: in Giappone, dove i risultati del trattamento chirurgico danno sopravvivenze dell'ordine del 65%, la ploidia appare essere una delle più importanti variabili indipendenti correlate alla sopravvivenza.

Nei paesi occidentali l'analisi multivariata non è riuscita a dimostrare alcun ruolo prognostico per la ploidia in due differenti esperienze (24,25); tuttavia, in lavori più recenti, essa è stata dimostrata essere un fattore indipendente legato alla sopravvivenza (10,26).

In conclusione questo studio conferma ed amplifica quelli precedenti circa il valore prognostico dell'analisi del DNA e del EGF-R anche nel carcinoma gastrico e lascia ben sperare per ciò che riguarda l'utilizzazione clinica di tali parametri al fine di ottimizzare il trattamento chirurgico, l'estensione dell'exeresi e l'adozione di eventuali trattamenti adiuvanti.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Koss LG, Czerniak B, Herz F, Wersto RP: *Flow cytometric measurements of DNA and other cell components in human tumors. A critical appraisal.* Hum Path 20:528A, 1989.
- 2) Merkel DE, Mc Guire WL: *Ploidy proliferative activity and prognosis of solid tumors.* Cancer 63:1194, 1990.
- 3) Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW et al.: *Method for analysis of cellular DNA content of paraffin-embedded pathological material using flow cytometry.* J Histochem Cytochem 31: 1333, 1983.
- 4) Kalloniemi OP: *Comparison of fresh and paraffin-embedded tissue as starting material for DNA cytometry and evaluation of intratumor heterogeneity.* Cytometry 9:164, 1988.
- 5) Lampariello F, Sebastiani G, Cardelli E, Spanò M: *Modeling fluorescence dispersion in flow cytometric DNA histograms.* Cytometry 12:343, 1991.
- 6) Allison DC, Bose KK, Hruban RH, Piantadosi S, et al.: *Pancreatic cancer cell DNA content correlates with long term survival after pancreatoduodenectomy.* Ann. Surg. 214 (6):648, 1991.
- 7) Montorsi M, Poggio A, Roviario CC et al.: *Valore prognostico della ploidia cellulare e dell'indice di proliferazione nell'adenocarcinoma gastrico resecatto.* Chirurgia 3:657, 1990.
- 8) Yonemura Y, Ohyama S, Sugiyama K et al.: *Retrospective analysis of the prognostic significance of DNA ploidy patterns and S-phase fraction in gastric carcinoma.* Cancer Res. 50:509, 1990.
- 9) Ohyama S, Yonemura Y, Miyazaki I: *Prognostic value of S-phase fraction and DNA ploidy studied with in vivo administration of bromodeoxyuridine on human gastric cancer.* Cancer 65:116, 1990.
- 10) Ruge M, Sonogo F, Panozzo M et al.: *Pathology and ploidy in the prognosis of gastric cancer with no extranodal metastasis.* Cancer 73:1127, 1994.
- 11) Carlini M, Garofalo A, Rinaldi G et al.: *Gastric cancer cell DNA content correlates with early and late results after gastrectomy.* Int Surg 79:114, 1994.
- 12) D'Agnano I, D'Angelo C, Savarese A et al.: *DNA Ploidy, Proliferative Index and Epidermal Growth Factor Receptor: expression and prognosis in patients with gastric cancer.* Lab Invest 72 (4):432, 1995.
- 13) Santoro E, Carboni M, Catarci M et al.: *The prognostic role of DNA ploidy, proliferative index and EGF-R status in 130 cases of operated gastric cancer. A multivariate analysis.* Arch Surg (in press).
- 14) Huang S, Trujillo JM et al.: *Proliferation of human colon cancer cells: role of epidermal growth factor and transforming growth factor.* L. Int. J. Cancer 52:978, 1992.
- 15) Filipe MI, Rosa J, Sandley A et al.: *Is DNA ploidy and proliferative activity of prognostic value in advanced gastric carcinoma?* Hum Pathol 22:373, 1991.
- 16) Korenaga D et al.: *DNA ploidy is closely linked to tumor invasion, lymphnode metastasis and prognosis in clinical gastric cancer.* Cancer 62:309, 1988.
- 17) Kimura H, Yonemura Y: *Flow cytometric analysis of nuclear DNA content in advanced gastric cancer and its relationship with prognosis.* Cancer 67:2588, 1991.
- 18) Inokuchi K, Kodama Y, Sasaki O: *Differentiation of growth patterns of early gastric carcinoma determined by cytophotometric DNA analysis.* Cancer 51:1138, 1983.

- 19) Haraguchi M et al.: *DNA ploidy is a major prognostic factor in advanced gastric carcinoma. Univariate and multivariate analysis.* Surgery 110 (5):814, 1991.
- 20) Capurso L et al.: *Flow cytometry in gastric cancer. In: New trends in gastric cancer.* Background and videosurgery di REED P, CARBONIM e coll. Kluwer Acad Publ 1990.
- 21) Johnson HJ, Bellucco C, Masood S et al.: *The value of flow cytometric analysis in patients with gastric cancer.* Arch. Surg. 128:314, 1993.
- 22) Hirose K, Arai M, Nakagawara G: *Expression of human epidermal growth factor and DNA ploidy pattern in gastric carcinoma.* Nippon Geka Gakkai Zasshi 92:122, 1991.
- 23) Ichiyoshi Y et al.: *Epidermal growth factor in gastric carcinoma as a risk factor of postoperative recurrence.* Int. Surg. 78:196, 1993.
- 24) Wyatt JJ, Quirke P, Ward DC et al.: *Comparison of histopathological and flow cytometric parameters in prediction of prognosis in gastric cancer.* J Pathol 158:195, 1989.
- 25) Bottger TC, Gabbert H, Stockle TC et al.: *DNA image cytometry in stomach carcinoma.* Cancer 70: 1819, 1992.
- 26) Johnson HJ, Bellucco C, Masood S et al.: *The value of flow cytometric analysis in patients with gastric cancer.* Arch Surg 128:314, 1993.

CAPITOLO 9

I MARKERS TUMORALI

L'avvento della tecnologia dell'ibridoma (1) e la conseguente produzione di numerosi anticorpi monoclonali (MAbs) hanno permesso una migliore caratterizzazione di molecole già note e/o la identificazione di nuovi antigeni tumore-associati. Questi antigeni sono così denominati in quanto espressi soprattutto a livello dei tessuti tumorali. Molte di queste molecole presentano il fenomeno dello "shedding", cioè, possono essere secrete nei liquidi biologici. Per questo motivo sono stati denominati "marcatori tumorali".

L'analisi sierologica dei marcatori tumorali è stata introdotta nella pratica clinica come un test non invasivo per monitorare il paziente neoplastico. Un marcatore può fornire informazioni sia diagnostiche che prognostiche anche se l'applicazione tuttora più importante è il monitoraggio della progressione di malattia. L'incremento o il decremento dei livelli sierici di un marcatore durante il trattamento possono essere di ausilio nel determinare, rispettivamente, l'efficacia del trattamento stesso o la progressione della malattia. Inoltre, una rivelazione precoce di malattia ricorrente, evidenziata da un'elevazione dei livelli sierici di un marcatore, potrebbe permettere l'inizio di strategie terapeutiche alcuni mesi prima della diagnosi clinica della recidiva.

Anche se ciascun marcatore tumorale presenta vantaggi e svantaggi, nessuno è comprensivo di tutti i requisiti necessari per definire il "marcatore tumorale ideale". Si comprende, pertanto, la necessità di individuare nuovi marcatori sempre più specifici e sensibili, in grado di migliorare, da soli o in combinazione, le possibilità di diagnosi e monitoraggio della malattia neoplastica. Numerosi studi hanno valutato l'utilità clinica della misurazione dei marcatori tumorali nei liquidi biologici di pazienti portatori di patologie tumorali dello stomaco.

Il carcinoma gastrico è una delle cause di morte per tumore più frequenti nei paesi industrializzati (2, 3), e la sua incidenza è molto alta in alcuni paesi europei, così come in alcune regioni del Pacifico, con il Giappone al primo posto nel mondo (4, 6). Tra i marcatori sierici per il carcinoma gastrico, l'antigene carcinoembrionario (CEA) è sicuramente quello più conosciuto. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato che una bassa percentuale di pazienti con carcinoma gastrico presenta livelli sierici positivi di questo marcatore (7-11). Koga e collaboratori

(11) hanno riscontrato che solo il 20.6% della popolazione da loro studiata (comprendente tutti gli stadi di malattia) mostrava livelli positivi di CEA. Inoltre, una scarsa sensibilità (37%) veniva confermata anche nei pazienti con malattia avanzata (IV stadio) (11). Un altro antigene introdotto nella pratica clinica anche come marcatore sierico del carcinoma gastrico è il CA 19-9. Tuttavia, risultati contrastanti sono stati ottenuti in studi effettuati da vari ricercatori: Sipponen e coll. (12) e Staab e coll. (13) hanno rilevato solo il 26% di sensibilità contro il 72% ottenuto in altri studi (10). In studi effettuati dal nostro gruppo (14), la percentuale di positività del CA 19-9 ottenuta in un'ampia popolazione di pazienti con carcinoma gastrico a diverso stadio di malattia è risultata pari a circa il 32%. Tuttavia, la valutazione dei soli stadi avanzati di malattia mostrava percentuali nettamente superiori (45%). Alla luce di questa osservazione, la discrepanza dei risultati riportati dai vari autori potrebbe essere, a nostro avviso, dovuta almeno in parte, alla diversa distribuzione degli stadi delle popolazioni valutate.

Di più recente introduzione è il CA 72-4. Studi preliminari effettuati su popolazioni di pazienti affetti da adenocarcinomi di varia origine avevano suggerito la potenziale utilità di questo antigene come marcatore di carcinomi del tratto gastrointestinale (15). Studi successivi focalizzati su pazienti con carcinoma gastrico hanno dimostrato come il CA 72-4 sia, al momento, il miglior marcatore per questa patologia (16).

Saranno di seguito riportate le implicazioni cliniche dell'uso di questi marcatori nel monitoraggio del carcinoma gastrico. Sebbene questi siano i marcatori più conosciuti al momento, numerose altre molecole sono state valutate o sono tuttora allo studio come potenziali nuovi marcatori. Ad essi sarà dedicato un cenno introduttivo nell'ultima, ma non meno importante, parte di questo capitolo.

a) Al momento della diagnosi di tumore primitivo

L'iniziale ipotesi dell'uso dei marcatori tumorali sierici per l'identificazione di pazienti portatori di malattia neoplastica come metodica di "screening" di una popolazione asintomatica non è risultata effettuabile. Infatti, solo una percentuale di pazienti (variabile da marcatore a marcatore) presenta livelli elevati di queste sostanze. Inoltre, la maggior parte dei marcatori tumorali sono presenti in elevate quantità in pazienti con malattia avanzata. Tuttavia, l'uso dei marcatori tumorali al momento della diagnosi di malattia maligna può fornire utili informazioni al clinico per la stadiazione del paziente. Infatti, numerosi studi hanno evidenziato che la presenza di livelli positivi di CA 72-4, CA 19-9 e CEA è correlata allo stadio avanzato di malattia (14-16).

Come riportato nella Tabella 1, livelli elevati di CA 72-4 e CA 19-9 sono stati riscontrati rispettivamente in 68 (42.2%) ed in 52 (32.2%) su 161 pazienti con cancro gastrico, mentre solo in 39 (24.2%) nel caso del CEA. Inoltre, la suddivisione della popolazione in base allo stadio della malattia ha dimostrato la correlazione tra la percentuale di casi positivi per i tre marcatori e lo stadio avanzato di malattia (Tabella 1). Infatti, livelli positivi sono stati osservati in una bassa percentuale negli stadi iniziali (20%), mentre, in pazienti con stadio avanzato di malattia (pazienti con metastasi), questa percentuale si incrementava notevolmente (54%). Questo tipo di comportamento era più evidente per il CA 72-4 ed il CA 19-9 che non per il CEA. La valutazione combinata tra i tre marcatori tumorali ha inoltre messo in evidenza la complementarità del CA 72-4 e del CA 19-9, permettendo infatti un incremento della percentuale di pazienti identificabili al momento della diagnosi al 56.5% contro il 42.2% nel caso del solo CA 72-4. Pertanto, questi risultati, confermati anche da altri autori (17, 18), suggeriscono l'uso simultaneo di questi due marcatori come migliore combinazione oggi a nostra disposizione.

Tabella 1 - Correlazione tra espressione sierica dei tre marcatori tumorali CA 72-4, CA 19-9 e CEA in pazienti con cancro gastrico

Stadio	No. di pazienti	Livelli sierici dei tre marcatori tumorali		
		CA 72-4 (>6U/ml)	CA 19-9 (>37 U/ml)	CEA (>5 ng/ml)
IA	9	1 (11.1)*	3 (33.3)	0 (0)
IB	15	3 (20)	3 (20)	2 (13.3)

II	16	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (18.8)
III A	24	11 (45.8)	10 (41.7)	6 (25)
III B	29	12 (41.4)	8 (27.6)	5 (20.8)
IV**	16	9 (56.3)	6 (37.5)	5 (31.2)
M1***	43	25 (58.1)	19 (44.2)	17 (39.5)
REC****	9	5 (55.6)	2 (32.2)	1 (11.1)
Totale	161	68 (42.2)	52 (32.3)	39 (24.2)

* I numeri in parentesi rappresentano le percentuali.

** T4N2M0.

*** Malattia metastatica.

**** Malattia ricorrente.

Ripresa da Guadagni e collaboratori (14)

Tabella 2 - Valutazione combinata dei tre marcatori in pazienti con carcinoma gastrico

	% di campioni con livelli positivi*		
	CA 72-4	CA 19-9	CEA
CA 72-4	42.2	56.5	51.5
CA 19-9		32.3	42.8
CEA			24.2

* Percentuali ottenute valutando 161 pazienti.

Ripresa da Guadagni e collaboratori (14)

In uno studio condotto da Byrne e collaboratori, elevati livelli sierici di CA 72-4 sono stati correlati non solo con stadi avanzati, ma anche con l'invasione tumorale della parete gastrica e con il coinvolgimento linfonodale (19). Infatti, i livelli sierici di CA 72-4 erano in grado di discriminare tra pazienti con e senza coinvolgimento linfonodale ($p < .01$), e tra quelli con e senza interessamento della sierosa ($p < .01$) (19), suggerendo l'utilità di questo marcatore nell'indicare l'estensione della malattia. Tuttavia, il numero di pazienti valutati in questo studio era relativamente basso. Pertanto, questo può spiegare risultati discrepanti ottenuti da successivi studi (14). Infatti, la valutazione dei livelli sierici di questi tre marcatori in una popolazione di 161 pazienti con cancro gastrico ha confermato solo la correlazione tra coinvolgimento linfonodale e livelli positivi di CA 72-4, mentre non è stata rilevata una significativa correlazione con l'interessamento della sierosa. La Figura 1 rappresenta la distribuzione dei livelli dei tre marcatori in 4 gruppi di pazienti stratificati in base al TNM. I pannelli 1-4 rappresentano pazienti T1-2N0, T3-4N0, T1-4N1 e T1-4N2. Solo 3 dei 22 casi (13,6%) e 2 dei 15 casi (13,3%), rispettivamente, con T1-2N0 e T3-4N0 mostrano livelli positivi di CA 72-4, (chi-quadrato $p=0.9$), suggerendo quindi che questo marcatore non è correlato allo stato di interessamento della sierosa (14).

In contrasto, l'analisi dei gruppi di pazienti con T1-4N0 (pannelli 1 e 2 della Figura 1) e T1-4N1-2 (pannelli 2 e 3, Figura 1) ha dimostrato una significativa differenza nell'espressione di livelli positivi del marcatore: 5 su 37 (13.5%) e 37 su 72 (44.4%) (chi-quadrato $p < 0.003$) (14). Inoltre, sia per il CEA che per il CA 19-9 non è stata rilevata una correlazione né con l'infiltrazione della sierosa, né con il coinvolgimento linfonodale. Come detto sopra, la discrepanza dei risultati ottenuti nel nostro studio rispetto a quelli ottenuti dallo studio di Byrne e collaboratori (19) potrebbe essere spiegata dall'esiguo numero di pazienti valutati da questo ricercatore (solo 33 casi totali).

Un dato di rilevanza clinica è rappresentato dalla clearance del marcatore dopo trattamento chirurgico della neoplasia. È ormai accettato che la normalizzazione di livelli elevati prechirurgici di un dato marcatore rappresenta un indice indiretto di rimozione accurata della massa neoplastica (15). In contrasto, la persistenza di livelli elevati o il loro incremento post-chirurgico possono essere indici indiretti di mancata rimozione totale della massa tumorale primitiva, oppure, possono essere indici di presenza di focolai neoplastici in altre sedi (metastasi a distanza) (15). In uno studio condotto dal nostro gruppo su pazienti con tumori del tratto gastrointestinale, è stato dimostrato che la persistenza, entro 3 settimane dall'intervento chirurgico, dei livelli di CEA o di CA 72-4

correlava con trattamenti chirurgici definiti dal chirurgo di tipo palliativo, e, viceversa, la normalizzazione di tali livelli, correlava altamente con interventi definiti radicali (15). Inoltre, non solo è importante considerare la variazione quantitativa, ma anche il tempo in cui tale variazione si rende evidente. Infatti, uno dei parametri che viene oggi maggiormente considerato è l'emivita del marcatore stesso. Pertanto, la valutazione post-chirurgica effettuata nell'immediato follow-up post-operatorio, potrebbe essere utilizzata dal chirurgo oncologo per monitorare, in modo indiretto, l'efficacia del trattamento stesso.

Il CA 72-4 riconosce un antigene mucinico, il TAG-72, considerato un antigene pancarcinoma per la sua espressione sulla maggior parte delle lesione adenocarcinomatose di vari organi. Un epitopo che viene riconosciuto da questo test è il sialil-Tn. Recenti studi condotti sia su tessuti di carcinoma gastrico, che su campioni sierici, hanno dimostrato che la presenza di sialil-Tn può essere considerato un fattore prognostico sfavorevole (20, 21). Si può pertanto concludere che l'uso di questo marcatore al momento della diagnosi di tumore primitivo dello stomaco può fornire informazioni utili non solo sullo stadio della malattia, ma anche sull'andamento clinico della malattia stessa.

b) Monitoraggio longitudinale post-chirurgico

Una delle maggiori applicazioni cliniche dei marcatori tumorali sierici è la loro utilizzazione durante il monitoraggio post-chirurgico della malattia neoplastica. Infatti, la misurazione di queste sostanze può permettere di identificare prima ancora dell'evidenza clinica, la comparsa di recidive.

Numerosi studi longitudinali sono stati effettuati su pazienti portatori di carcinoma gastrico, durante il follow-up post-chirurgico (per almeno tre anni o fino al momento della ripresa di malattia). Risultati ottenuti dal nostro gruppo di pazienti portatori di cancro gastrointestinale avevano indicato la possibilità di utilizzare il CA 72-4 nel monitoraggio di questa patologia neoplastica (16). Successivi studi condotti dal nostro e da altri gruppi hanno confermato l'utilità di questo marcatore (14, 15). La tabella 3 riassume i risultati di uno studio longitudinale effettuato in 21 pazienti dal momento dell'intervento chirurgico fino alla diagnosi clinica di recidiva o fino ad un periodo minimo di tre anni (15). Come si può vedere, 10 dei 21 pazienti hanno evidenziato malattia ricorrente durante i tre anni di studio. I livelli sierici dei marcatori si sono elevati nel 70% dei casi per il CA 72-4, nel 50% per il CA 19-9 e nel 20% dei casi per il CEA, prima o contemporaneamente alla diagnosi clinica di recidive.

Numerosi altri studi sono stati successivamente effettuati da altri gruppi (17, 18), confermando ulteriormente che, la misurazione del CA 72-4 può considerarsi un parametro importante nel monitoraggio del carcinoma gastrico.

Tabella 3 - Valutazione longitudinale dei livelli sierici di CA 72-4 e CA 19-9 in pazienti affetti da carcinoma gastrico

<i>Pz.</i>	<i>Stadio</i>	<i>Durata del Follow-up (giorni)</i>	<i>Livelli Pre-chirurgici</i>		<i>Prima elevazione Valutabile di TAA*s*</i>		<i>Evidenza Clinica (Giorni)*</i>
			<i>CA 72-4</i>	<i>CA 19-9</i>	<i>CA 72-4</i>	<i>CA 19-9</i>	
FG	I	860	-	-	NR	NR	NEM
BL	II	427	-	-	NR	NR	NEM
DSA	II	665	-	-	211	NR	508
MD	II	372	+	-	NR	NR	NEM
PA	II	505	-	-	NR	NR	NEM
PF	II	241	-	+	NR	NR	NEM
PU	II	384	-	-	NR	NR	NEM
RA	II	550	-	-	207	NR	248
					368	368	440
SF	II	989	-	-	NR	NR	NEM
FEG	III	160	-	-	63	63	133
FI	III	434	-	-	NR	NR	NEM
FL	III	60	+	+	16	16	45
ML	III	769	+	-	NR	NR	NEM

PMP	III	155	+	-	NR	NR	NEM
VU	III	504	-	-	NR	NR	NEM
AD	III	757	-	-	NR	NR	365
AD	III	145	+	+	NR	NR	NEM
AP	IV	130	+	-	63	63	63
CM	IV	180	+	-	54	7	97
FA	IV	200	-	-	NR	NR	173
PA	IV	80	-	-	NR	NR	40

NR: Non Rilevabile; NEM: Nessuna Evidenza di Malattia.

* Giorni post-chirurgici

Ripresa da Guadagni e collaboratori (16).

c) Nuovi marcatori proposti

Come sopra riportato, abbiamo oggi a disposizione alcuni marcatori sierici utilizzabili durante il monitoraggio del paziente con carcinoma gastrico, con il CA 72-4 che presenta i migliori requisiti. Tuttavia, anche il CA 72-4, presenta dei limiti di sensibilità. Quindi, nonostante gli ottimi risultati fino ad oggi ottenuti con questo marcatore, risulta comprensibile la ricerca di nuove molecole, con la speranza di identificarne alcune con caratteristiche migliori o complementari.

Numerose le molecole in studio al momento, tra queste, alcune note ormai da molti anni, quali la Proteina Acida Soppressiva (IAP), la Alfa1-antitripsina e Alfa1-antichimotripsina, il pepsinogeno I e II, ed altre di più recente introduzione, quali: E-Caderina solubile, P53 e c-erB-2. Un breve cenno sullo stato attuale degli studi condotti su queste molecole è necessario. Per motivi di spazio, saranno considerate solo quelle di cui si conoscono le potenziali implicazioni cliniche.

Proteina Acida Immunosoppressiva: Questa molecola, identificata nel 1981 da Tamura e collaboratori (22), è una α 1-glicoproteina acida, con effetti immunosoppressivi (da cui il nome) dimostrati sia *in vitro* che *in vivo* (23). Vari studi sono stati effettuati su campioni sierici provenienti da pazienti con patologie neoplastiche maligne di varia origine (24), incluso il carcinoma dello stomaco.

Alfa1-antitripsina (AIAT) e Alfa1-antichimotripsina (AI-Achi): L'espressione di questi due inibitori delle proteasi è stata studiata nel tentativo di identificare dei marcatori utili per una diagnosi precoce, per una migliore stadiazione e un più accurato monitoraggio del carcinoma gastrico. I primi studi sono stati effettuati su sieri di pazienti portatori di cancro della cervice uterina (25), polmonare (26) e coloretale (27). Alcuni studi hanno successivamente valutato la loro espressione nel siero di pazienti con cancro gastrico (28).

Pepsinogeno I e II: Livelli sierici di pepsinogeno I e II, ed il rapporto pepsinogeno I:II, sono stati indicati come parametri indicativi di ulcera peptica ricorrente, e come potenziali parametri di screening per pazienti a rischio di cancro gastrico. Successivamente è stata dimostrata una significativa espressione differenziale di queste sostanze nell'ulcera peptica, gastrite cronica atrofica e cancro gastrico, suggerendo la loro potenziale utilità nell'identificare questi diversi stati patologici (29). Studi condotti su tessuti e sieri di pazienti con cancro gastrico hanno dimostrato che basse concentrazioni di pepsinogeno I ed un basso rapporto pepsinogeno I:II, sono altamente correlati con la presenza di cancro gastrico. Inoltre, è stata riscontrata una correlazione tra livelli sierici e tissutali di pepsinogeno I e II, ed il processo di trasformazione maligna (30).

La maggior parte degli studi riguardanti l'espressione di P53 e c-erB-2 sono stati effettuati a livello tissutale, mentre non sono stati ancora effettuati studi esaustivi sulla loro espressione a livello sierico. Pertanto, le possibili applicazioni cliniche di queste molecole come marcatori tumorali sierici, sono al momento potenziali.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kohler G., Milstein C.: "Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity". *Nature* 1975; 256:295-297.
- 2) Siverberg E and Lubera J: *Cancer Statistic*. CA 36: 9-25, 1986.
- 3) Devesa SS and Silverman DR: *Cancer incidence and mortality trends in the United States 1935-1974*. *J Natl Cancer Inst* 60: 545-561, 1978.
- 4) Decarli A and La Vecchia C: *Cancer Mortality in Italy, 1985-87*. *Tumori* 77: 1-6, 1991.
- 5) Dunham LJ, Bailar JC III: *World maps of cancer mortality rates and frequency ratios*. *J Natl Cancer Inst* 41: 155-203, 1968.
- 6) WHO: *World Health Statistics Annals*, 1988.
- 7) Goldenberg DM, Neville AM, Cortes AC, Go VLV, Holyoke ED and Kjisselbacher D: *Carcinoembryonic antigen: its role as a marker in the management of cancer: a National Institutes of Health Consensus Development Conference*. *Ann Intern Med* 94: 407-409, 1981.
- 8) Sikorska H, Shuster J, and Gold P: "Clinical application of carcinoembryonic antigen". 1988; 12:321-355.
- 9) Herlyn M, Sears HF, Steplewski Z and Koprowski H: *Monoclonal antibody detection of a circulating tumor-associated antigen. I: presence of antigen in sera of patients with colorectal, gastric, and pancreatic carcinoma*. *J Clin Immunol* 2: 135-140, 1982.
- 10) Ritts RE Jr, Del Villano BC, Go VL, Herberman RB, Klug TL and Zurawski VR Jr: *Initial clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA 19-9 using the NCI serum bank*. *Int J Cancer* 33: 339-345, 1984.
- 11) Koga T, Kano T, Souda K, Oka N and Inokuchi K: *The clinical usefulness of preoperative CEA determination in gastric cancer*. *Jpn J Surg* 17: 342-7, 1987.
- 12) Sipponen P and Lindgren J: *Sialylated Lewis determinant CA 19-9 in benign and malignant gastric tissue*. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand, Sect A* 94:305-311, 1986
- 13) Staab HJ, Hourning A, Anderer FA and Küeninger G: *Clinical significance of the circulating tumor-associated antigen CA 19-9 in cancers of the digestive tract*. *Dtsch Med Wochenschr* 106:1141:1147, 1984.
- 14) Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M, Ferroni P, Spila A, Casaldi V, Cavaliere F, Carlini M, Garofalo A, Rinaldi G, Santoro E, Greiner JW and Schlom J: *Correlation between positive CA 72-4 serum levels and lymph node involvement in patients with gastric cancer*. *Anticancer Res* 13:2409-2414, 1993.
- 15) Guadagni F, Roselli M, Amato T, Cosimelli M, et al.: *Tumor-associated glycoprotein-72 (TAG-72) serum levels in monitoring patients with gastrointestinal carcinoma: A longitudinal study*. *Cancer* 68:2443-2450, 1991.
- 16) Guadagni F, Roselli M, Amato T, Cosimelli M, Perri P, Casale V, Carlini M, Santoro E, Cavaliere R, Greiner JW and Schlom J: *CA 72-4 measurement of tumor-associated glycoprotein-72 (TAG-72) as a serum marker in the management of gastric carcinoma*. *Cancer Res* 52:1222-1227, 1992.
- 17) Safi F, Kuhns V and Beger HG: *Comparison of CA 72-4, CA 19-9 and CEA in the diagnosis and monitoring of gastric cancer*. *Int J Biol Markers* 10(2):100-106, 1995.
- 18) Joupaul B, Browning M, Newman E, Byrne D, Cuschieri A: *Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence*. *Am J Surg* 169:595-599, 1995.
- 19) Byrne DJ, Browning MCK and Cuschieri A: *CA 72-4: a new tumor marker for gastric cancer*. *Br J Surg* 77:1010-1013, 1990.
- 20) Takahashi I, Maehara Y, Kusumoto T, Kohnoe S, Kakeji Y, Baba H and Sugimachi K: *Combined evaluation of preoperative serum sialyl-Tn antigen and carcinoembryonic antigen levels is prognostic for gastric cancer patients*. *Br J Cancer* 69:163-166, 1994.
- 21) Miles DW, Linehan J, Smith P and Filipe I: *Expression of sialyl-Tn in gastric cancer: correlation with known prognostic factors*. *Br J Cancer* 71:1074-1076, 1995.
- 22) Tamura K, Shibata Y, Matsuda Y, Ishida N: *Isolation and characterization of an immunosuppressive acidic protein from ascite of cancer patients*. *Cancer Res* 41: 3244, 1981.
- 23) Shibata Y, Tamura K, Ishida N: *In vivo analysis of the suppressive effects of immunosuppressive acid protein, a type of α 1-acid glycoprotein, in connection with its high level in tumor-bearing mice*. *Cancer Res* 43:2889-94, 1983.
- 24) Shimizu N, Yamashiro H, Murakami A, Hamazoe R and Maeta M: *Diagnostic accuracy of combination of assays for immunosuppressive acidic protein and carcinoembryonic antigen in detection of recurrence of gastric cancer*. *Eur J Cancer*, 27(2): 190-193, 1991.
- 25) Latner AL, Turner GA, Lamin MM: *Plasma alpha-1-antitrypsin levels in early and late carcinoma of the cervix*. *Oncology* 33: 12-14, 1979.
- 26) Nash DR, McLarty JW, Fortson NG: *Pretreatment, prediagnosis immunoglobulin and alpha-1-antitrypsin levels in patients with bronchial carcinoma*. *JNCI* 64: 721-724, 1980.
- 27) Chu CY-T, Lai LT-Y, Pokala HP: *Value of plasma alpha-1-ac-glycoprotein assay in the detection of human colorectal cancer. Comparison with carcinoembryonic antigen*. *JNCI* 68: 75-79, 1982.
- 28) Bernacka K, Kuryliszyn-Moskal A and Sierakowski S: *The levels of alpha-1-antitrypsin and alpha-1-antichymotrypsin in the sera of patients with gastrointestinal cancers during diagnosis*. *Cancer* 62: 1188-1193, 1988.
- 29) Matsukura N, Onda M, Tokunaga A, et al.: *Significance of serum markers pepsinogen I and II for chronic atrophic gastritis, peptic ulcer and gastric cancer*. *J Clin Gastroenterol* 14(1):s146-50, 1993.
- 30) Konishi N, Matsumoto K, Hiasa Y, et al.: *Tissue and serum pepsinogen I and II in gastric cancer identified using immunohistochemistry and rapid ELISA*. *J Clin Pathol* 48:364-367, 1995.

PARTE TERZA

TRATTAMENTO CHIRURGICO

CAPITOLO 10

LE RESEZIONI CURATIVE

I criteri base della chirurgia oncologica ad intento radicale per le neoplasie epiteliali prevedono l'ampia escissione del tumore primitivo associata all'asportazione in blocco dell'intera rete linfatica di drenaggio comprendente tutti i linfonodi regionali ed i vasi linfatici di collegamento.

Questi concetti, considerati validi e largamente applicati per molto tempo al trattamento di molti tumori solidi, sono stati sottoposti a numerose rivisitazioni; così, ad esempio, la mastectomia radicale classica è stata per lo più abbandonata in favore di resezioni più economiche.

Tuttavia, mentre il cancro della mammella mostra una grande sensibilità ai trattamenti radiante e chemioterapico tale da consentire resezioni limitate che non compromettono il controllo locale della crescita neoplastica, nel cancro dello stomaco questi presidi mostrano una valenza terapeutica assai limitata; ne consegue che, per quanto riguarda il carcinoma gastrico, il trattamento chirurgico è ancora oggi l'unico potenzialmente curativo, in grado cioè di assicurare la completa rimozione di tutte le cellule neoplastiche.

Le possibilità di cura sono tanto maggiori quanto più precocemente la chirurgia interviene nella storia naturale della malattia: tuttavia i risultati emersi dalle maggiori esperienze internazionali hanno fatto rilevare che tecniche e metodologie chirurgiche tese ad una maggiore radicalità sono in grado di influenzare in maniera statisticamente significativa le percentuali di sopravvivenza a distanza anche negli stadi di malattia conclamata (1, 2, 3).

Vie di diffusione

Le modalità di diffusione del carcinoma gastrico sono da tenere in grande considerazione nella pianificazione della strategia chirurgica: la diffusione per via linfatica e quella per contiguità sono quelle più importanti da considerare, mentre la via ematogena e la via transperitoneale, per quanto frequenti, sono proprie di uno stadio della malattia che travalica le possibilità della chirurgia, e come tali, non trovano spazio nella definizione della tattica operatoria.

Lo stomaco è immerso completamente in una guaina linfatica, circondato dai linfonodi perigastrici periviscerali e da quelli alla radice dei grandi tronchi arteriosi del tripode celiaco.

La diffusione neoplastica nell'ambito della parete gastrica avviene per via linfatica attraverso i ricchi plessi sottosierosi e sottomucosi: questi consentono una diffusione intramurale la quale può estendersi anche a notevole distanza dalla neoplasia primitiva e che può essere molto difficile da definire macroscopicamente o con la palpazione.

I linfatici extramurali veicolano cellule neoplastiche nei linfonodi in più del 50% dei casi operabili. I linfonodi adiacenti al tumore sono quelli più comunemente colonizzati, ma linfonodi più distanti possono essere invasi da soli o in combinazione con linfonodi adiacenti; è stata anche riportata diffusione linfatica iniziale nei linfonodi a distanza dal tumore nel 25% dei casi (4).

La diffusione per contiguità interessa spesso il pancreas ed il fegato attraverso l'invasione del grande e del piccolo omento; l'invasione diretta del colon trasverso e del suo mesocolon non è rara. Questo tipo di diffusione, sebbene sia l'espressione di una neoplasia localmente avanzata, non rappresenta un obbligatorio criterio di inoperabilità o di non curabilità, essendo state riportate in letteratura percentuali di sopravvivenza a 5 anni superiori al 25% per resezioni combinate di neoplasie sconfiniate (5, 6).

Metastasi peritoneali si associano per lo più a cancri affioranti alla superficie sierosa dello stomaco. L'impianto delle cellule neoplastiche può verificarsi per permeazione linfatica locoregionale, e quindi essere localizzato sulla sierosa circostante il tumore e sulle superfici peritoneali ad esso adiacenti; oppure questo può verificarsi a distanza, con il meccanismo della diffusione transperitoneale, generando metastasi diffuse lungo tutta la cavità peritoneale, come accade nei tumori di Krukenberg.

GLI INTERVENTI A FINALITÀ CURATIVA

Sebbene in letteratura vi sia sempre una distinzione tra resezioni curative e palliative, questi termini non appaiono sempre ben definiti nei contributi degli Autori Occidentali, nonostante il parametro R della classificazione TNM UICC del 1987 (7) fornisca una discreta base per definire il risultato della procedura chirurgica. Secondo questa classificazione, l'intervento deve essere considerato a finalità curativa (R0) nel caso di completa eradicazione del tumore e della sua area di drenaggio linfatico; sono, al contrario da considerare palliative le resezioni con residui microscopici (R1) o macroscopici (R2) di tumore.

In Giappone l'intervento radicale viene definito istologicamente sulla base di parametri molto precisi (8). Sono state infatti individuate :

a) resezione curativa assoluta, caratterizzata da assenza di metastasi epatiche (H0), assenza di metastasi peritoneali (P0), margini di sezione prossimale e distale istologicamente indenni (ow- ed aw-), neoplasia non affiorante alla sierosa del viscere all'esame istologico, livello di dissezione linfonodale sempre superiore a quello dell'ultima stazione linfonodale riscontrata metastatica (D>N);

b) resezione curativa relativa, che differisce dalla precedente solo per li livello di dissezione linfonodale nel caso che questo non sia superiore a quello dell'ultima stazione linfonodale riscontrata metastatica (D=N).

Un intervento curativo non può essere comunque perseguito in caso di manifesta diffusione a distanza della neoplasia, come in presenza di linfadenopatia sopraclavare sin, ascite neoplastica, metastasi epatiche o polmonari diffuse.

La resezione curativa è impossibile quando alla laparotomia si riscontrano metastasi epatiche diffuse ad entrambi i lobi, presenza di foci di carcinosi peritoneale a distanza dal tumore primitivo, invasione di altri organi non reseccabili con una resezione combinata, metastasi linfonodali alle stazioni di quarto livello.

Oltre che a perseguire finalità di radicalità oncologica, l'intervento deve essere ragionevolmente esente da rischi per la vita del paziente e deve assicurargli una buona funzionalità digestiva.

Nella scelta della tattica chirurgica più idonea all'aggressione del cancro dello stomaco, vanno considerati e valutati, attraverso tutti gli strumenti offerti dalla moderna diagnostica (Rx, Endoscopia, Ecografia, Ecoendoscopia, TAC, RMN, Arteriografia, Videolaparoscopia; vedi cap. Stadiazione), cinque fattori evolutivi principali che ne condizionano il trattamento (1):

- 1) il grado di infiltrazione della neoplasia e la sua estensione nella parete gastrica;
- 2) le metastasi linfonodali;
- 3) le metastasi peritoneali;
- 4) l'invasione diretta di strutture circostanti;
- 5) le metastasi epatiche.

1) *La valutazione del grado di infiltrazione della parete* comporta lo stabilire le linee di sezione prossimali e distali sul viscere. Questo è stato uno degli argomenti più dibattuti degli ultimi anni, dividendo le opinioni dei chirurghi e ingenerando due vere e proprie linee di pensiero, quella favorevole alla gastrectomia totale sempre e comunque, cosiddetta di principio, e quella definita di necessità, da applicarsi soltanto nei casi in cui la resezione subtotale distale non fosse in grado di dare sufficienti garanzie.

Il concetto originale di Gastrectomia Totale di principio era basato originariamente su alcune convinzioni:

- a) la difficoltà di stabilire un margine “sicuro” oltre il quale far cadere la linea di sezione prossimale sul viscere, con eventuale rischio di recidiva anastomotica;
- b) l'esistenza di neoplasie multifocali;
- c) il tentativo di evitare la gastrite alcalina del moncone, ritenuta condizione precancerosa di primaria importanza

Sulla scorta di queste considerazioni e grazie al miglioramento dei presidi chirurgici e parachirurgici (fili di sutura, staplers, antibioticoterapia, NPT, assistenza intensiva postoperatoria), si è assistito ad un notevole aumento nel numero delle gastrectomie totali di principio negli ultimi decenni nella convinzione che resezioni più estese potessero comportare una diminuzione dell'incidenza delle recidive locali ed un incremento della sopravvivenza a distanza (9).

In realtà si sono registrati notevolissimi miglioramenti nella morbilità e mortalità post-operatorie (9), pochissimi nei risultati a distanza: la speranza che la prognosi del carcinoma gastrico potesse essere resa meno severa da una maggiore estensione dell'exeresi sul viscere è stata vanificata dai risultati delle maggiori esperienze e dai grandi trials (1, 8, 9, 10, 11, 12, 13), i quali hanno dimostrato che questo fattore è per lo più privo di qualsiasi significatività.

Siamo quindi oggi in fase di revisione critica nei confronti della gastrectomia totale di principio: l'argomentazione sulla multifocalità delle neoplasie gastriche si è rivelata facilmente confutabile, in quanto evenienza piuttosto rara e limitata per lo più ai soli early gastric cancers; inoltre, quando presente, essa tende ad essere circoscritta ad una sola area e, nell'80% dei casi, è comunque di pertinenza dei 2/3 inferiori dello stomaco (14).

Per quanto riguarda la gastrite cronica del resecato dovuta al reflusso biliopancreatico nel moncone, questo può essere facilmente evitato con tecniche ricostruttive idonee, e segnatamente con la ricostruzione su ansa ad Y sec Roux.

La massima attenzione va prestata alla valutazione del bordo prossimale della neoplasia che va accuratamente esaminato prima e durante l'intervento, anche perché l'incidenza delle recidive sull'anastomosi, da imputarsi quindi a resezione insufficiente, si è rilevata ancora sorprendentemente alta in Europa, con cifre vicine al 20% (15, 16, 17, 18) mentre, al contrario, in Giappone ne vengono riportate percentuali bassissime (3% di trancia invasa) (1, 8).

La revisione di vastissime casistiche e lo studio della diffusione delle cellule neoplastiche nell'ambito delle tuniche della parete gastrica, ha permesso agli Autori Giapponesi di stabilire i margini minimi di clearance dal bordo prossimale della neoplasia (14, 1). Questi sono stati stabiliti in:

- 1) 2 cm per gli early cancers;
- 2) 3 cm. per i carcinomi localizzati tipo Borrmann I e II;
- 3) 5 cm. per i carcinomi infiltranti tipo di Borrmann III e IV.

Nei casi in cui la distanza macroscopica del margine superiore del tumore dalla giunzione esofago-gastrica è inferiore ai parametri summenzionati, esiste la precisa indicazione alla gastrectomia totale.

Nei casi di carcinoma del terzo superiore dello stomaco invadente l'esofago al di sopra della giunzione esofago-gastrica, l'invasione della parete esofagea mostra caratteristiche riferibili al tipo macroscopico del tumore (tipo localizzato, infiltrante o intermedio della classificazione di Kajitani, vedi cap. Anatomia Patologica): in tutti e tre i tipi, lo strato di invasione più profonda nell'esofago tende ad essere la sottomucosa, ma è stata anche descritta invasione mucosa nei carcinomi localizzati, invasione di tutti gli strati nei carcinomi di tipo intermedio, e invasione della lamina propria nei tipi infiltranti. Il tipo intermedio mostra anche un'alta frequenza di invasione intralinfatica nello strato sottomucoso, con un tipo di progressione “a salto” che alterna isole di tessuto sano a zone francamente neoplastiche, che non risultano in continuità tra di loro (skip lesions, stepping stone mode invasione).

Questi dati indicano che c'è difficoltà a stimare macroscopicamente l'estensione più profonda di invasione, basandosi soltanto sugli aspetti della mucosa.

Nei campioni istopatologici preparati e fissati dopo la resezione, il margine istologico di invasione sul campione resecato superava il margine di invasione stimato macroscopicamente di 1.5 cm. per il tipo localizzato, di 2 cm. per l'intermedio, di 3 cm. per l'infiltrante e di 0.5 cm. per il superficiale (14).

I campioni istologici fissati si riducono del 65% rispetto alle loro dimensioni in vivo; di conseguenza si calcola che le distanze summenzionate siano in realtà 2.3 cm. per il tipo localizzato, 3.1 cm. per l'intermedio, 4.6 cm. per l'infiltrativo, 0.8 cm. per il superficiale. Queste distanze possono quindi essere considerate rappresentative dei margini di sicurezza in vivo per la linea di resezione prossimale.

Il margine di sezione distale è fissato sul bulbo duodenale, poiché il piloro è ritenuto rappresentare una barriera all'estensione distale della neoplasia. In effetti la gran parte delle neoplasie non mostrano invasione duodenale eccedente i 2 cm. In casi di manifesta invasione del duodeno, si consiglia la dissezione di 4-5 cm al di là dell'anello pilorico, fino alla cefaloduodenopancreasectomia nei casi estremi.

2) *Metastasi linfonodali*: è il secondo fattore da prendere in considerazione nel determinare l'estensione dell'exeresi. Il riscontro di linfonodi paracardiali destro o sinistro metastatici in una neoplasia antrale obbliga alla gastrectomia totale; metastasi linfonodali all'ilo splenico o lungo l'arteria splenica, come accade di vedere nei tumori del terzo medio ed inferiore dello stomaco, richiedono la splenectomia con la pancreasectomia corpo-caudale in aggiunta alla gastrectomia, o le tecniche di pancreas preserving dissection.

La dissezione linfonodale sistematica risulta molto efficace nel trattamento delle metastasi linfonodali. La tecnica di dissezione è basata su studi del flusso linfatico e su studi statistici che hanno sistematizzato l'incidenza delle metastasi nelle varie sedi (vedi cap. Linfadenectomia).

Viene consigliata sempre una linfectomia di II livello (D2) che, nelle casistiche giapponesi, dimostra di assicurare percentuali di sopravvivenza significativamente migliori della linfectomia limitata ai linfonodi perigastrici (I livello D1) a parità di mortalità e morbilità postoperatoria (1, 8).

3) *Per le metastasi peritoneali* è necessario ricorrere alla burso omentectomia ampia, funzionale all'asportazione delle metastasi del grande omento e della borsa omentale insieme a tutti i linfonodi peri e retro pancreatici.

4) *Per il trattamento degli organi vicini direttamente invasi dalla neoplasia*, la resezione combinata risulta molto efficace. La milza, il pancreas distale, il colon trasverso ed il mesocolon, la colecisti, il diaframma, l'esofago addominale, la ghiandola surrenale sinistra ed il lobo sinistro del fegato possono venire rimossi senza grandi difficoltà tecniche nè grossi problemi postoperatori (14).

5) *Per il trattamento chirurgico delle metastasi epatiche* non c'è, al momento attuale, nessun efficace metodo di rimozione chirurgica che dia garanzie di radicalità.

Criteria per la definizione dell'estensione dell'exeresi

Indicazioni alla resezione gastrica distale

La resezione gastrica distale è un intervento molto frequente, data la grande incidenza delle neoplasie gastriche nel terzo inferiore del viscere. Questo intervento può ragionevolmente venire applicato in tutti i casi in cui sia possibile rispettare le regole summenzionate (punti 1, 2), anche perché, come già detto, la multifocalità delle neoplasie gastriche si esprime soprattutto nel terzo inferiore e medio dello stomaco, assai raramente nel terzo superiore.

Indicazioni alla resezione gastrica prossimale (Resezione polare superiore)

Le indicazioni a questo tipo di intervento sono legate all'estensione della neoplasia nella parete gastrica e all'incidenza di metastasi linfonodali.

La resezione gastrica prossimale trova indicazione in neoplasie del terzo superiore non infiltranti la sierosa, delle dimensioni inferiori a 4 cm, con un margine di clearance distale di almeno 2 cm per lesioni superficiali, di 3 cm per lesioni circoscritte e di 5 cm per lesioni infiltranti, in assenza di metastasi ai linfonodi sopra e sotto pilorici, e a quelli del lato destro della grande curva.

Tuttavia questa tecnica comporta un alto numero di complicanze postoperatorie nel segno delle deiscenze anastomotiche; inoltre la resezione del complesso cardiale comporta un'importante quota di reflusso di succo gastrico in esofago con inevitabile esofagite e conseguente scadenti condizioni di nutrizione e qualità di vita.

Indicazioni alla gastrectomia totale

Quando il margine di sezione prossimale in tessuto sano, misurato sulla piccola curva, cade a meno di 2 cm. dal margine macroscopico del tumore in caso di EGC o di neoplasie ben circoscritte, esiste una precisa indicazione alla gastrectomia totale.

Questa distanza va estesa a 5 cm. in caso di neoplasia infiltrante o di carcinoma in stadio avanzato.

Maruyama (1) è dell'avviso che questo intervento sia sempre indicato in tutti i tumori Borrmann IV, indipendentemente dalla loro dimensione.

La gastrectomia totale viene di solito applicata anche nei casi in cui il tumore è molto esteso o in cui lo stomaco è sede di lesioni multiple, in carcinomi distali con metastasi nei linfonodi paracardiali o viceversa, in carcinomi del terzo superiore con metastasi linfonodali piloriche o della grande curva. Inoltre viene eseguita in tutti i casi di chirurgia estesa, in particolare quando è prevista resezione pancreatica corpocaudale e splenectomia per diretta invasione del corpo del pancreas o per metastasi linfonodali lungo l'arteria splenica o all'ilo splenico.

Risultati Immediati

La mortalità operatoria per interventi radicali è in continuo e forte decremento (8,9,19); attualmente è stata riportata del 5.1% in Germania (3), del 7.2% negli USA (20), del 5% in Italia (vedi dati ACOI Parte IV), del 2% in Giappone (8). La mortalità operatoria più bassa riportata dagli Autori Giapponesi è stata attribuita ad una proporzione più alta nelle casistiche di pazienti con carcinomi in fase precoce, ad una incidenza maggiore in soggetti di età più giovane, alla bassa incidenza in Giappone di coronaropatie, malattie cerebrovascolari e polmonari croniche, e alla conformazione fisica dei Giapponesi che rende le manovre chirurgiche indubbiamente più semplici, data la quasi totale assenza di obesità nel paese.

Viste (21) riporta una morbilità del 30.9% ed una mortalità dell'8% in Norvegia: l'analisi multivariata dei fattori di rischio ha messo in evidenza significatività statistica per le associazioni tra le complicanze operatorie e l'età, il sesso maschile, il livello della struttura sanitaria, il tipo di intervento, la splenectomia; l'età ed il livello della struttura sanitaria mostrarono relazioni anche con la mortalità.

Per quanto riguarda il tipo di intervento, il numero delle complicanze fu più alto per la gastrectomia totale, nei confronti delle resezioni distali; tuttavia il rischio più elevato viene attribuito alla resezione polare superiore, che mostra un odds ratio di 7,23 ed un'alta incidenza di complicanze settiche e generali.

Anche l'associazione con splenectomia mostrò un'aumentato rischio di complicanze, mentre non significative si rivelarono le associazioni con lo stadio, la malnutrizione, la tecnica anastomotica.

I risultati a distanza: alcune considerazioni

I risultati della terapia chirurgica, che sono ampiamente riportati nei capitoli dedicati ai grandi trials, sono estremamente controversi, soprattutto perché esistono notevoli differenze tra quelli degli Autori Giapponesi e quelli dei paesi occidentali, differenze risultanti da un diverso approccio alla patologia e da alcune obiettive diversità tra le casistiche:

1) In Giappone la valutazione preoperatoria della neoplasia è considerata essenziale per una corretta strategia chirurgica; l'accuratezza diagnostica raggiunta con le contrastografie di superficie a doppio contrasto e con l'endoscopia è considerevolmente più elevata di quanto non avvenga nei paesi occidentali. Questo permette una definizione preoperatoria molto soddisfacente della profondità di invasione della neoplasia e dei suoi margini distale e prossimale; inoltre, una volta rimosso, il pezzo operatorio viene aperto ed esaminato dal chirurgo per verificare la distanza tra i margini di sezione ed i margini macroscopicamente visibili della neoplasia, eseguendo, nei casi dubbi, esame istologico estemporaneo dei margini di sezione stessi.

L'esame del pezzo operatorio a fresco e dopo fissazione è ritenuto fondamentale nello studio della neoplasia e ad esso viene dedicato molto tempo e grande attenzione; ne consegue una stadiazione patologica molto precisa in un'altissima percentuale dei casi, a garanzia di una grande correttezza nell'interpretazione dei risultati.

Ne è derivato che, mentre i lavori europei ed americani sono stati per anni centrati sulla presentazione clinica dei pazienti, i lavori giapponesi al contrario hanno sempre fornito una dettagliata analisi istopatologica dei casi, ciascuno dei quali viene assegnato a categorie precise in accordo con le General Rules on Gastric Cancer Study.

C'è per fortuna da riscontrare la diffusa tendenza degli ultimi anni ad allinearsi alle posizioni giapponesi da parte delle organizzazioni occidentali e dei singoli Autori, come testimoniato dal recente allineamento al sistema di stadiazione giapponese da parte del comitato per il TNM dell'UICC, e dai risultati dei più recenti trials europei che basano la loro analisi soprattutto su risultanze anatomo-patologiche (3, 9, 10, 13, 22).

2) L'interpretazione del concetto di radicalità oncologica, fondamentale per la correttezza dell'analisi dei risultati a distanza, è piuttosto varia.

La grande attenzione riposta nell'assicurare margini di sezione istologicamente indenni e livello di linfectomia adeguato ha fatto sì che la quota di infiltrazione microscopica dei margini di sezione si sia ridotta al 3% e che la linfadenectomia D2 sia eseguita oggi in oltre il 65% dei casi, con una sopravvivenza a 5 anni globale su dati nazionali del 63.5%, che raggiunge il 71% se si considerano le casistiche di ospedali specializzati (vedi Parte IV).

Nei paesi occidentali il TNM 1987 definisce curativa la resezione R0, nella quale non vi è evidenza di tumore residuo, R1 quella nella quale vi siano residui neoplastici microscopici, R2 quella nella quale i residui siano macroscopici. La differenza con la classificazione giapponese è ancora notevole, pur se si è compiuto un notevole progresso dalla penultima edizione del 1978 in cui il giudizio di intervento curativo era a discrezione del chirurgo e talmente vincolante da permettere il passaggio di forme sconfiniate dal IV al III stadio "... purché resecate con radicalità".

Nelle esperienze occidentali del passato la definizione di intervento radicale è stata aperta a numerose interpretazioni, per ammissione degli stessi Autori (23), i quali affermavano che i casi riportati "erano molto avanzati", con delle dimensioni medie del T di 8 x 6 cm., con metastasi linfonodali che "si pensava" fossero presenti nel 75% dei casi, e metastasi peritoneali presenti nel 28% dei casi. Sebbene siano stati proposti a più riprese margini di sezione "sicuri" (15, 16), la frequenza dell'infiltrazione microscopica dei margini di sezione non è migliorata negli ultimi 40 anni (17), essendo attualmente ancora del 19% (18). In due recenti indagini retrospettive sul cancro dello stomaco condotte tra le maggiori istituzioni europee (24, 25), circa il 40% dei centri omise di riportare i dati sul livello di linfectomia. Nel recente studio dell'American College of Surgeons (20) viene riportata una linfectomia per lo più D0 o al massimo D1; i linfonodi del tripode furono asportati in solo il 13% dei pazienti, quelli dell'arteria epatica nel 6.2%, quelli dell'arteria splenica nel 7.8%. Tutto ciò testimonia che attualmente nei paesi occidentali e negli USA in particolare la ricerca della radicalità oncologica non sempre è sistematica e comunque non paragonabile a quanto accade in Giappone.

3) Esistono alcune differenze significative nella composizione delle maggiori casistiche giapponesi ed occidentali.

In primo luogo l'incidenza dello early gastric cancer, che nei dati della JRSGC del periodo 1979-82 (8) incide per il 33%, equivalente al doppio dell'incidenza media delle casistiche dei paesi occidentali (3, 9, 10), fa sì che i risultati del trattamento, massimamente influenzati dallo stadio, siano nettamente più favorevoli di quanto non avvenga in Europa, dove, al contrario, le forme avanzate sono le più frequenti.

Inoltre c'è una diversa incidenza di neoplasie cardiali, che come è noto sono a prognosi peggiore, a sfavore dei paesi occidentali (Germania, USA) dove i carcinomi del terzo prossimale sono in costante aumento fino all'attuale 30% denunciato da Siewert e Wanebo (3, 20), contro il 15.5 % riportato dalla JRSGC (8).

La mortalità operatoria è molto diminuita nelle casistiche degli Autori che si confrontano con questa patologia: tuttavia in Giappone questa è arrivata al 2% e all'1% in centri specializzati (1), mentre in Europa ed in Italia è intorno al 5% (3, cap. 22), negli USA intorno al 7% (20).

4) L'estensione dell'exeresi sul viscere ha goduto di molta popolarità negli scorsi decenni, fino a diventare il principale oggetto di discussione di innumerevoli dibattiti; oggi, alla luce di quanto emerge dai risultati dei maggiori trials che sono riportati anche in questo volume, la gastrectomia totale di principio sembra aver perso definitivamente la propria credibilità, essendo le indicazioni alla rimozione totale dello stomaco state standardizzate dalla JRSGC e riportate nella prima parte di questo medesimo capitolo.

Al contrario, la linfectomia si dimostra essere un fattore prognostico indipendente in molti studi. Sebbene se ne discuta oggi molto, soprattutto riguardo ad un riferito aumento della morbilità e della mortalità negli interim reports dei trials inglese e olandese, ciononostante è difficile non riconoscere che l'unica, reale differenza nella tecnica chirurgica giapponese nei confronti di quella europea sta nella linfectomia allargata e standardizzata (vedi punto 2).

CONCLUSIONI

La progressione neoplastica nei primi 5 anni dall'intervento è la causa predominante di morte in pazienti sottoposti a gastrectomia con intento curativo (26); le recidive del letto gastrico o del moncone gastrico sono responsabili di almeno il 30% dei ritorni di malattia. Dal 10 al 20% dei pazienti con resezione gastrica distale presenterà una recidiva nel moncone, e nella stessa percentuale si presenteranno le recidive nel letto gastrico (27); entrambi questi tipi di recidiva sono potenzialmente evitabili con una exeresi viscerale più ampia e rispettosa dei margini di sezione, e con una linfectomia più accurata ed estesa (28), in altre parole, con un maggior rispetto delle regole di radicalità così come dettate dagli autori giapponesi.

La gastrectomia totale di principio non si è dimostrata in grado di risolvere il problema: tuttavia il 19% di margini infiltrati riportati da Hallissey (18) è un forte segnale meritevole della più grande attenzione e di una profonda e sincera autocritica da parte di quanti in Europa si dedicano a questa chirurgia. D'altra parte la mortalità operatoria per GT è molto diminuita negli ultimi anni anche nei paesi occidentali, dove si attesta oggi sul 7-8% complessivo e sul 3-4% se si considerano le sole cause chirurgiche (3, 29): dal momento che in Giappone il rischio cardiovascolare è inesistente, che l'obesità e l'arteriosclerosi sono praticamente assenti, si può affermare che la mortalità riferita oggi dai maggiori centri europei è più che accettabile e paragonabile a quella dei chirurghi giapponesi. Se quindi la resezione gastrica subtotale distale rimane un intervento oncologicamente validissimo nel rispetto dei margini di sezione e delle altre indicazioni summenzionate, la Gastrectomia Totale è da considerarsi oggi un intervento affidabile e sicuro, in grado di assicurare radicalità sul viscere laddove richiesta.

Per quanto concerne la linfoadenectomia estesa, diversi Autori le attribuiscono buona parte del merito nel miglioramento dei risultati a distanza fatto registrare in Giappone negli ultimi anni.

In particolare Miwa (30) paragona la sopravvivenza di un gruppo di pazienti trattati con resezione assolutamente curativa (con $D > N$), con un gruppo analogo di pazienti con resezione relativamente curativa (con $D = N$): i due gruppi mostrarono sopravvivenze rispettivamente del 77 e del 40%.

Maruyama (1) riporta la sua esperienza con differenze di sopravvivenza a 5 anni del 20% tra i gruppi trattati rispettivamente con resezioni D3, D2, D1.

Attualmente in Giappone c'è molto entusiasmo per la linfectomia di terzo livello (8) che è invece considerata con diffidenza dagli autori occidentali per l'aumento delle complicanze e della mortalità operatoria che comporta; in occidente, al contrario, la dissezione di II livello trova ancora forti resistenze, come testimoniato dagli interim reports dei trials inglese e olandese (22, 31).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Maruyama K: *Surgical treatment and end results of gastric cancer*. Tokyo: National Cancer Center Press, 1986.
- 2) Miwa K: *Cancer of the stomach in Japan*. Gann Monograph on Cancer Research 22:61, 1977
- 3) Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R et al.: *Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma*. Br J Surg 80:1015, 1993.
- 4) Fly OA, Waugh JH, Dockerty MB: *Splenic hilar nodal involvement in carcinoma in the distal part of the stomach*. Cancer 9:459, 1956.
- 5) Kajitani T: *Results of surgical treatment of gastric cancer*. Gann Monograph on Cancer Research 3:245, 1968.
- 6) Kajitani T, Takagi K: *Cancer of the stomach at the Cancer Institute Hospital*. Gann Monograph on Cancer Research 22:77, 1979.
- 7) *TNM Classification of Malignant Tumors*. Springer Verlag 1987.
- 8) Japanese Research Society for Gastric Cancer and Miwa cancer registry. *Treatment results of gastric carcinoma in Japan 1979-82*. Miwa K (ed) n. 39 Tokyo: Mitamura Press, 1995.
- 9) Santoro E, Garofalo A: *Prognosi del carcinoma gastrico. La sopravvivenza dopo gastrectomia totale di principio e di necessità*. Arch. ed Atti 88° Congresso S.I.C., Roma 1986, pp. 169-184.
- 10) Santoro E, Garofalo A, Scutari F, Carlini M, Zanarini T, Santoro Em: *Cancro dello stomaco. Studio retrospettivo multicentrico su 3024 pazienti operati*. Chirurgia 3:319, 1990.
- 11) Kim JP, Kwon OJ, Sung TO, Yang HK: *Results of surgery on 6589 gastric cancer patients and immunochemosurgery as the best treatment of advanced gastric cancer*. Ann Surg 216(3):269, 1992.
- 12) Allum WH, Powell DJ, Mc Conkey CC, Fielding JW: *Gastric cancer: a 25 year review*. Br J Surg 76:535, 1989.
- 13) Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al.: *Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum*. Ann Surg 209:162, 1989.
- 14) Okajima K, Isozaki H: *Principles of surgical treatment*. In: "Gastric Cancer", Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E Eds, Springer Verlag Tokyo 1993, pp 280-92.
- 15) Bozzetti F, Bonfanti G, Bufalino R et al.: *Adequacy of margins of resection in gastrectomy for cancer*. Ann Surg 196:685, 1982.
- 16) Papachristou DN, Fortner JG: *Local recurrence of gastric adenocarcinomas after gastrectomy*. J Surg Oncol 18:47, 1981.
- 17) British Stomach Cancer Group. *Resection line disease in stomach cancer*. BMJ 289:601, 1984.
- 18) Hallissey MT, Jewkes AJ, Dunn JA et al.: *Resection line involvement in gastric cancer. A continuing problem*. Br J Surg 80:1418, 1993.
- 19) Macintyre IMC, Akoh JA: *Improving survival in gastric cancer: review of operative mortality in English language publications from 1970*. Br J Surg 78:773, 1991.
- 20) Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J et Al: *Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons*. Ann Surg 218:583, 1993.
- 21) Viste A, Haugstvedt T, Egil Eide G, Soreide O, for The Norwegian Stomach Cancer Group: *Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer*. Ann Surg 207(1):7, 1988.
- 22) Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J et al.: *Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients*. Lancet 345:745, 1995.
- 23) Lundh G, Burn JJ, Kalig G et al.: *A cooperative international study of gastric cancer*. Ann Royal College of Surgeons of England 54:219, 1974.
- 24) Heberer G, Teichmann RK, Kramling HJ, Gunther B.: *Results of gastric resection for carcinoma of the stomach: the European experience*. World J Surg 11:418, 1988.
- 25) Moreno-Gonzales E, Hidalgo-Pascual M, Rico-Selas P et al.: *A European multicentre retrospective study in cancer of the stomach*. In: "New trends in gastric cancer", Reed P, Carboni M, Johnston B, Guadagni S (Eds), Kluwer Academic Publishers, London 1990, pp 125-133.
- 26) Bowden L: *Surgery of locally recurrent gastric cancer*. In: "Neoplasm of the stomach", Mc Neer G, Pack GT eds, Lippincott Philadelphia, pp 332-340, 1976.
- 27) Craven JL: *Radical surgery for gastric cancer*. In: "Cancer of the Stomach", Preece P, Cuschieri A, Wellwood MA (Eds), Grune - Stratton, London, 1986, pp 165-187.
- 28) Pichlmayer R, Meyer MJ: *Patterns of recurrence in relation to therapeutic strategy. in gastric cancer*. Advances in the Biosciences 32, Fielding JWL, Newman CE, Ford CHJ, Jones BJ eds, Pergamon Press, Oxford, 192-202, 1981.
- 29) Santoro E, Garofalo A, Carlini M, Rinaldi G, Santoro Em: *Early and late results of 100 consecutive total gastrectomies for cancer*. Hepatogastroenterology 5(41):489, 1994.
- 30) Miwa K: *Cancer of the stomach in Japan*. Gann Monograph on Cancer research 22:61, 1979.
- 31) Fayers PM, Cuschieri A, Joypaul V: *D1 versus D2 surgery for gastric cancer: morbidity and postoperative mortality in the UK randomized trial*. Proceedings of the first International Gastric Cancer Congress (Kyoto, Japan, 1995). Abstract P-3-1.

CAPITOLO 11

LA LINFOADENECTOMIA

La linfadenectomia ha sempre avuto un ruolo molto controverso nel trattamento dei tumori solidi. All'inizio del secolo Moynihan poneva l'anatomia del sistema linfatico al centro del trattamento chirurgico delle neoplasie: il linfonodo veniva concepito come filtro meccanico delle cellule neoplastiche, barriera biologica in grado di limitarne la diffusione; ne derivò la teoria secondo la quale i linfonodi regionali dovessero essere asportati in blocco assieme alla neoplasia, in quanto essi rappresentavano il vallo di delimitazione con il tessuto sano.

Questa concezione ha avuto ed ha ancora oggi un grande seguito: tuttavia l'interpretazione meccanicistica della funzione di filtro del linfonodo è andata incontro a numerose rivisitazioni (1).

Nel cancro dello stomaco la diffusa rete di vasi linfatici presente nella sottomucosa rappresenta il primo sbocco ed il primo veicolo della neoplasia primitiva.

La ricca rete linfoghiandolare perigastrica sembra proporsi nei confronti delle metastasi con funzione di filtro, presentando una organizzazione gerarchica in livelli crescenti la colonizzazione neoplastica avverrebbe di conseguenza in maniera rigidamente sequenziale, partendo dal linfonodo più vicino all'area di drenaggio linfatico del tumore primitivo per proseguire ordinatamente verso le stazioni successive..

Complessi studi di dinamica del flusso linfatico hanno però dimostrato l'infondatezza di questa concezione e confermata la possibilità delle cellule neoplastiche di bypassare i linfonodi locoregionali e di metastatizzare direttamente nelle stazioni a distanza di secondo, terzo e quarto livello (2, 3); questo fenomeno, noto come "salto del linfonodo" ("jump" o "skip metastasis"), è stato già descritto nel 1968 (4) in due casi di neoplasie della piccola curva nelle quali, a fronte di metastasi rinvenute nelle stazioni del tripode, erano risultati indenni i linfonodi corrispondenti di primo livello.

Gli shunts possono essere anatomici e funzionali (5,6): la permeabilità del linfonodo infatti può dipendere sia da shunts intranodali dimostrati con la microscopia elettronica, sia da shunts linfovenosi propri del sistema linfatico afferente.

Studi sperimentali hanno dimostrato che il passaggio di fluidi e particelle attraverso i linfonodi è un fattore indispensabile al loro funzionamento; tuttavia i linfonodi si comportano come filtri funzionalmente inattivi, consentendo prontamente il passaggio di liquidi, aria, globuli rossi, linfociti, batteri e cellule neoplastiche nei linfatici efferenti e nel sistema venoso (5, 6, 7); i batteri e le cellule neoplastiche che attraversano i linfonodi risultano inoltre vitali e capaci di crescita (3). Naturalmente cellule neoplastiche e batteri possono venire distrutti nelle linfoghiandole, se il carico neoplastico o batterico risulta al di sotto dei livelli critici e non è in grado di sopraffare la capacità di clearing dei linfonodi stessi (8).

Tutte queste evidenze sembrano dar ragione a quanti sostengono che le metastasi linfonodali sono da considerarsi dei semplici indicatori prognostici e non un fattore in grado di influenzare la sopravvivenza dei pazienti con tumori solidi (1).

D'altra parte, la classificazione TNM è ben stabilita e clinicamente verificata. Nella sua ultima edizione, il coinvolgimento dei linfonodi è classificato in accordo alla loro localizzazione (N1, N2 e linfonodi a distanza) e raggruppato in stadi a prognosi diversa. Questo implica che un paziente con una metastasi N2 presenta una prognosi peggiore di un paziente con metastasi N1. Se si accetta questa evidenza si deve accettare l'esistenza di un

fattore, probabilmente temporale, che influenza il coinvolgimento linfonodale e la prognosi susseguente di un paziente con carcinoma gastrico.

Nella maggior parte delle Istituzioni Giapponesi, in molte Scuole in Germania ed in Italia si è venuta maturando la convinzione che i fattori filtro e temporale abbiano un ruolo importante nella sopravvivenza: di conseguenza la dissezione linfonodale viene eseguita estensivamente in tutti gli stadi della malattia.

Come risultato sono state riportate in letteratura molte esperienze Giapponesi e Tedesche che raccomandano e standardizzano la dissezione linfonodale; questa ricerca di maggiore radicalità ha condotto in Germania ad un aumento della resecabilità dal 65 all'85% (9).

Il merito della moderna sistematizzazione della linfoadenectomia nel carcinoma gastrico è da attribuirsi a Maruyama (10) che, sulla base di una vasta casistica di pazienti con linfoadenectomia estremamente accurata, ha elaborato un sistema computerizzato in grado di predire la possibilità di metastatizzazione in ciascuna delle 16 stazioni della classificazione giapponese.

Il razionale della linfoadenectomia sistematica

Maruyama (10, 11) ha tracciato le linee della linfoadenectomia sistematica basandosi sui dati provenienti dal vastissimo data base raccolto presso il National Cancer Center di Tokyo. Sono stati presi in considerazione due fattori:

- 1) l'incidenza delle metastasi in ciascuna delle 16 stazioni linfonodali;
- 2) la sopravvivenza a cinque anni dei pazienti con metastasi in quei medesimi linfonodi dopo la dissezione.

Sono stati presi in considerazione a tutt'oggi i dati relativi a 5099 pazienti resecati dal 1969 al 1991: escludendo i pazienti con early gastric cancer e quelli con metastasi a distanza, sono stati considerati i dati di 2212 pazienti con carcinoma gastrico avanzato nei quali fu sempre eseguita almeno una linfectomia D2 completa, che in molti casi fu una linfectomia di terzo o quarto livello.

Scopi della ricerca sono:

1) individuare preoperatoriamente le stazioni linfonodali che andranno soggette a dissezione, sulla base della previsione statistica fondata sull'incidenza percentuale delle metastasi in ogni singola stazione come emersa dall'esame dell'intera casistica precedente;

2) valutare l'efficacia della linfoadenectomia attraverso la morbimortalità operatoria e la sopravvivenza a cinque anni.

Naturalmente non è facile predire l'incidenza delle metastasi e l'efficacia della dissezione linfonodale per ciascun singolo paziente dal momento che entrambi i parametri dipendono in primo luogo dalla localizzazione del tumore primitivo, ma anche dal tipo macroscopico di Borrmann, dalla profondità di invasione nella parete gastrica, dalle dimensioni del T, dal tipo istologico, dal sesso, dall'età.

Allo scopo Maruyama ha elaborato un programma computerizzato che è in uso da più di 10 anni al National Cancer Center di Tokyo: inserendo nel computer i dati relativi alle sette variabili summenzionate prima dell'intervento, è possibile predire l'incidenza delle metastasi nelle varie stazioni, la sopravvivenza a cinque anni, la verosimile causa del decesso e le probabilità di cura con la chirurgia. Diventa così possibile elaborare una strategia razionale per la linfoadenectomia sistematica nel trattamento chirurgico del cancro dello stomaco.

L'accuratezza del programma si è rivelata molto alta, con incidenza di falsi negativi solo nell'1.8% dei casi; il medesimo programma è stato inoltre testato dall'Università di Monaco, rivelando alta sensibilità e accuratezza (12).

Vengono qui riportati i dati desunti da una serie di 1931 pazienti con cancro dello stomaco avanzato in assenza di metastasi a distanza, operati dal 1972 al 1986 (10).

Prendendo in considerazione l'incidenza percentuale di metastasi nelle varie stazioni e la sede del T, si configura la mappa della linfectomia sistematica da effettuare per le neoplasie di ciascuna localizzazione.

Tab. 1 - Incidenza percentuale di metastasi linfonodali in 339 carcinomi antrali

<i>Staz. Linf. n.</i>	<i>Incidenza metastasi (%)</i>	<i>Staz. Linf. n.</i>	<i>Incidenza metastasi (%)</i>
-----------------------	--------------------------------	-----------------------	--------------------------------

6	49	5	12
3	38	12	8
4	35	1	7
8	25	11	4
7	23	10	0
9	13	2	0
		13, 14, 15, 16	0-5

L'incidenza percentuale delle metastasi linfonodali nella serie di tumori localizzati nel 1/3 inferiore presenta variazioni anche a seconda delle differenti localizzazioni nell'ambito dell'antro stesso (Tab. 2.).

Tab. 2 - Incidenza % di metastasi linfonodali nelle varie localizzazioni dei T antrali

<i>Staz. linf. n.</i>	<i>Piccola curva %</i>	<i>Parete anteriore %</i>	<i>Grande curva %</i>	<i>Parete posteriore %</i>
1	11	0	3	7
2	0-1	0-1	0-1	0-1
3	42	27	32	33
4	25	44	49	26
5	15	3	7	0
6	39	32	62	30
7	25	21	23	11
8	34	9	25	15
9	16	3	12	7
10	0-1	0-1	0-1	0-1
11	7	0	1	0
12	12	3	6	0
13, 14, 15, 16	0-5	0-5	0-5	0-5

I tumori localizzati sul versante della piccola curva si comportano in maniera più aggressiva nei confronti dei linfonodi perigastrici e regionali di quanto non facciano neoplasie analoghe localizzate sulla grande curva o sulle pareti anteriore o posteriore: l'incidenza percentuale di metastasi nelle stazioni 3, 5, 8, 9 è infatti spesso significativamente più elevata; da rilevare il 7% di positività nella stazione n. 11, a fronte dell'assenza di metastasi in questa stazione da parte dei tumori ad altra localizzazione nella medesima regione. Le metastasi alla stazione n. 10 sono praticamente inesistenti, a conferma che la splenectomia è da ritenersi non giustificata nei carcinomi gastrici a localizzazione antrale.

Tab. 3 - Incidenza percentuale di metastasi linfonodali in 318 carcinomi del terzo medio dello stomaco.

<i>Staz. Linf. n.</i>	<i>Incidenza metastasi (%)</i>	<i>Staz. Linf. n.</i>	<i>Incidenza metastasi (%)</i>
3	40	9	8
4	31	11	4
7	22	5	3
1	16	10	2
6	15	12	2
8	11	2	1
		13, 14, 15, 16	0-5

Tab. 4 - Incidenza percentuale di metastasi linfonodali in 150 carcinomi del terzo superiore dello stomaco.

<i>Staz. Linf. n.</i>	<i>Incidenza metastasi (%)</i>	<i>Staz. Linf. n.</i>	<i>Incidenza metastasi (%)</i>
3	39	4	11
1	31	10	10
7	19	8	7
2	13	6	3
9	13	5	2
11	12	12	1
		13, 14, 15, 16	0-5

Dallo studio emerge la caratterizzazione delle principali stazioni linfonodali per incidenza di metastasi e prognosi in relazione alla sede della neoplasia.

- *stazione n. 6*): la dissezione di questa stazione è di grande importanza per le neoplasie del terzo medio ed inferiore poiché l'incidenza di metastasi risulta molto alta e la sopravvivenza a distanza dopo dissezione è rispettivamente del 30.9 e del 45%;

- *stazione n. 7*): l'incidenza è superiore al 20% per neoplasie di ogni sede; la sopravvivenza risulta del 20% per le neoplasie prossimali, del 41 per le mediogastriche, del 31 per le distali;

- *stazione n. 8*): incidenze maggiori e risultati migliori nelle neoplasie del terzo medio ed inferiore. Nei tumori del terzo superiore l'incidenza è inferiore al 10%, ma la sopravvivenza a distanza piuttosto bassa (15%);

- *stazione n. 9*): incidenza bassa: tuttavia nei tumori del terzo superiore la sopravvivenza è 0, quindi la linfectomia è inefficace, mentre nei tumori del terzo medio ed inferiore la sopravvivenza è superiore al 20%;

- *stazione n. 13*): come per la stazione precedente, l'incidenza è bassa, la sopravvivenza è 0 per le neoplasie del terzo superiore, mentre per le neoplasie medie ed inferiori risulta del 7.2%;

- *stazione n. 16*): incidenza bassa, nell'ordine del 3%, ma con sopravvivenza intorno al 15% che rende ragione della linfectomia in questa sede;

- *stazioni n.10 e 11*): è necessario resecare la milza e la coda del pancreas. per la rimozione della stazione n. 10. Poiché l'incidenza di metastasi e l'efficacia della linfectomia risultano molto basse nei tumori distali, la splenectomia non risulta indicata in questi casi. È importante invece per i tumori del terzo superiore per l'alta incidenza di N+ ed i buoni risultati ottenibili dopo dissezione.

Linfonodi perigastrici e skip metastases

La linfoadenectomia sistematica ha anche consentito di evidenziare il fenomeno delle skip o jump metastases, cioè delle metastasi che compaiono nei linfonodi di II o III livello con ghiandole di I livello indenni.

Dei 519 pazienti con stazioni perigastriche indenni, il 4% presentava metastasi nelle stazioni n. 7 ed 8, il 2% nella stazione n. 9 e 12, l'1% nella n. 8.

Il fenomeno è di dimensioni non trascurabili e mette in discussione l'ipotesi, cui si accennava in precedenza, che vede il linfonodo come un semplice filtro meccanico, inquadrato in una organizzazione gerarchica in livelli crescenti che vengono colonizzati dalle cellule neoplastiche in maniera sequenziale.

Inoltre invita ad una riflessione critica sul valore effettivo terapeutico e di staging della linfectomia D1, ancora molto diffusa in Europa e in USA, che viene ad essere vanificata da questi fenomeni di shunting; si rafforza la convinzione che la linfoadenectomia sistematica sia l'unica in grado di fornire uno staging attendibile oltre che maggiore radicalità.

L'esame dei pazienti con un solo linfonodo positivo in tutte le stazioni perigastriche, fatta eccezione per la n. 5, ha fatto rilevare un'alta frequenza di metastasi nella stazione n. 7 (arteria gastrica sinistra), che si propone così come relais principale di II livello; la stessa via preferenziale è stata messa in evidenza per la stazione n. 8.

Le stazioni n. 10 ed 11 (ilo splenico ed arteria splenica) sono spesso interessate quando sono metastatici i linfonodi lungo il cardias o lungo la parte prossimale della grande curva.

La stazione in assoluto più interessata è risultata la n. 6 (sottopilorica).

Vie di diffusione ai linfonodi di II, III e IV livello

Il sistema linfatico dello stomaco è stato oggetto di numerosi studi, sia anatomici che linfografici (13, 14); Kampschoer e Sasako riportano un'esperienza non pubblicata del Cancer Institute Hospital su 282 pazienti in cui fu effettuata la linfografia: il terzo inferiore dello stomaco mostrò drenaggio assolutamente preferenziale nelle stazioni n. 6, 9, 4d, 3; il terzo medio nelle stazioni 3, 7, 6, 1; il terzo superiore nelle stazioni 3, 7, 9, 10, 11.

La linfografia è quindi in grado di dimostrare alcune vie linfatiche principali delle quali due partono dalla piccola curva e tre dalla grande curva: dalla piccola curva una corrente linfatica si dirige lungo l'arteria gastrica sinistra verso il bordo superiore del pancreas ed una seconda lungo l'arteria subfrenica sinistra alla parte superiore dei linfonodi paraaortici; dalla grande curva la prima passa attraverso i linfonodi sottopilorici e la superficie del pancreas fino al bordo superiore del pancreas, la seconda lungo l'arteria mesenterica superiore ai linfonodi paraaortici, la terza attraverso l'ilo splenico al bordo superiore del pancreas.

Lo studio statistico della diffusione linfatica ha portato all'individuazione di alcune vie di diffusione preferenziali (10):

1) Arteria gastrica sinistra (n. 7). Il 35% dei pazienti presentava metastasi in questa sede: il tumore era localizzato nel terzo superiore nel 23% dei casi, nel terzo medio nel 40%, nel terzo inferiore nel 36%. Coesisteva metastasi nella stazione n. 3 nell'85% dei casi, nella n. 4 e n. 6 in più del 50%. Ulteriore diffusione era presente alla stazione n. 9 nel 43% ed alla n. 16 nel 17% dei casi.

2) Arteria epatica comune (n. 8) e peduncolo epatico (n. 12). Metastasi nella stazione n. 8 erano presenti in 486 pazienti, nella numero 12 in 145.

In caso di metastasi alla stazione n. 8, le localizzazioni del T furono: terzo superiore nel 17% dei casi, terzo medio nel 35, terzo inferiore nel 48; per le metastasi nella stazione n. 12 furono: terzo superiore 12%, terzo medio 29%, terzo inferiore 59%.

Il 21% dei casi con metastasi al n. 8 risultò positivo anche al n. 12; ben il 70% dei casi con metastasi al n. 12 risultò positivo anche al n. 8: questo sembrerebbe indicare una direttrice di flusso che va dall'arteria epatica verso il peduncolo epatico.

Tra i linfonodi perigastrici il n. 3 mostra strette correlazioni con le stazioni n. 8 e 12. Metastasi nelle stazioni n. 9 e 16 furono trovate nel 51 e 19% dei casi di metastasi al n. 8 e nel 59 e 35% dei casi con metastasi al n. 12.

La stazione n. 9 sembra drenare la linfa proveniente sia dalla staz n. 8 che dalla n. 12, mentre la stazione n. 16 drena dalla n. 12 più che dalla n. 8.

Le correlazioni con la stazione n. 13 sono assai scarse.

3) Tronco Celiaco (n. 9). Dei 391 pazienti con metastasi in questa sede, il 26% presentava un tumore nel terzo superiore dello stomaco, il 37% nel terzo medio ed il 37% nel terzo inferiore.

Solo 25 pazienti con metastasi alla stazione n. 9 non presentavano coinvolgimento delle stazioni n. 7, 8, 11.

Erano presenti metastasi nella stazione n. 3 nel 72% e nella n. 4 nel 44% dei casi.

4) La regione paraaortica (n. 16), la più lontana stazione reseccabile, alla quale convergono molte delle vie di diffusione linfatiche provenienti dallo stomaco attraverso il tronco celiaco, l'arteria mesenterica superiore, l'arteria frenica inferiore etc.

Dei 148 pazienti con metastasi a questa stazione, che comprende un'ampia area su entrambi i lati dell'aorta sopra e sottorenale, la sopravvivenza a 5 anni fu del 2%. La stazione sul tronco celiaco risultò metastatica nel 66% dei casi, quella sull'arteria mesenterica superiore nel 22%.

5) Altre stazioni. I linfonodi retropancreatici (n. 13), le stazioni alla radice dell'arteria mesenterica superiore (n. 14) e dell'arteria colica media (n. 15) non presentarono metastasi frequenti: per questi pazienti la localizzazione più frequente del T era il terzo inferiore (dal 42 al 58%). l'unica correlazione trovata fu tra il n. 13 e i linfonodi sottopilorici (n. 6).

Definizione dei livelli di linfadenectomia

Le stazioni linfonodali riconosciute dalla classificazione della Japanese Research Society for Gastric cancer sono:

- | | |
|------------------------------------|---|
| 1) paracardiali di destra | 2) paracardiali di sinistra |
| 3) piccola curva | 4sa) vasi gastrici brevi |
| 4sb) arteria gastrepiploica sin | 4sc) arteria gastroepiploica dx |
| 5) sovrapilorici (art.gastrica dx) | 6) sottopilorici |
| 7) arteria gastrica sin | 8a) arteria epatica comune anteriori |
| 8b) art epatica comune posteriori | 9) tripode celiaco |
| 10) ilo splenico | 11p)arteria splenica prossimali |
| 11d) arteria splenica distali | 12) legamento epatoduodenale
(ped epatico) |
| 13) retrocefalopancreatici | 14a)arteria mesenterica superiore |
| 14v) vene mesenterica superiore | 15) arteria colica media |
| 16) precavali e preaortici | 19) infradiaframmatici |
| 20) iato esofageo | |

La linfadenectomia viene generalmente suddivisa in 4 livelli:

D0 - Linfadenectomia assente o incompleta delle stazioni perigastriche (1-6)

D1 - Linfadenectomia delle stazioni perigastriche (1-6)

D2 - Linfadenectomia delle stazioni perigastriche e delle stazioni regionali (7-11)

D3 - Linfadenectomia delle stazioni perigastriche, regionali ed extraregionali (12-14v)

D4 - Linfadenectomia delle stazioni perigastriche, regionali, extraregionali e paraaortocavali (16)

Le stazioni linfonodali interessate dalla dissezione variano a seconda della sede della neoplasia (Tabb. 5 e 6).

Tab. 5 - Linfadenectomia di II livello secondo la sede del T

1/3 inf	1	3	4sb	4d	5	6	7	8a	9					
1/3 med.	1	2	3	4sa	4sb	4d	5	6	7	8a	9	10	11	
1/3 sup	1	2	3	4sa	4sb	4d	5	6	7	8a	9	10	11	20
diffusi	1	2	3	4sa	4sb	4d	5	6	7	8a	9	10	11	

Tab. 6 - Linfadenectomia di III livello secondo la sede del T

1/3 inf	stazioni D2 +	8p	11	12	13	14v
1/3 med	stazioni D2 +	8p	12	13	14v	
1/3 inf	stazioni D2 +	8p	12	13	14v	19
diffusi	stazioni D2 +	8p	12	13	14v	

La linfadenectomia di IV livello richiede la dissezione di tutte le stazioni da 1 a 16 per tutte le localizzazioni del T.

Vantaggi e svantaggi della linfadenectomia sistematica

I vantaggi e gli svantaggi della linfadenectomia estesa si possono desumere dalle numerose esperienze in merito, nell'ambito delle quali spiccano quelle dei principali Autori Giapponesi.

Maruyama (11) afferma che il grado di dissezione linfonodale si correla con la sopravvivenza. La dissezione completa dei linfonodi di I e II livello costituenti la linfadenectomia D2 si è dimostrata superiore in termini di sopravvivenza a distanza alla D1. La sopravvivenza a 5 anni complessiva è risultata nella vasta esperienza di questo Autore del 60.5% per la D2, del 31.4% per la D1, del 15.1% per la D0.

Sottoponendo i vari fattori prognostici ad analisi multivariata, il livello di linfadenectomia risultò il quarto fattore di rischio indipendente, dopo la profondità di invasione parietale, l'incidenza delle metastasi linfonodali e le metastasi a distanza. Il ratio of risk risultò per la linfadenectomia del 2.06, il che equivale ad affermare che un paziente con linfadenectomia estesa ha almeno il doppio delle possibilità di una buona sopravvivenza a distanza di quelle che ha il paziente con linfadenectomia inadeguata.

Il vantaggio maggiore della linfadenectomia sistematica è nella riduzione delle recidive locoregionali: la percentuale delle recidive locoregionali è passata dal 38% nei pazienti trattati dal 1967 al 1971 al 16% nei pazienti trattati dal 1982 al 1986 nei quali la linfadenectomia sistematica venne applicata regolarmente.

La linfadenectomia estesa non provoca, secondo Maruyama, aumento delle perdite ematiche, nè influenza la morbilità e la mortalità operatorie: la mortalità infatti è passata dal 2.3 % nel periodo 1962-71 allo 0.4 % nel periodo 1982-91.

Tuttavia la procedura richiede tempo: sono necessarie infatti tre ore e quindici per una resezione distale e quattro ore e cinquantacinque per una gastrectomia totale con resezioni associate di altri organi. Sono stati registrati disturbi della funzione intestinale da denervazione in seguito ad interventi di linfadenectomia estesa, ai quali si sta cercando di ovviare mettendo a punto delle nuove tecniche di nerve sparing.

Anche nell'esperienza di Soga (15) l'incidenza della mortalità operatoria per cause chirurgiche è andata diminuendo, nonostante la diffusione della linfadenectomia estesa, fino all'attuale 1%.; contemporaneamente la sopravvivenza a 5 anni è passata dal 50.6% al 65.9% con un miglioramento significativo.

Un miglioramento molto significativo si è avuto nella sopravvivenza dei pazienti con neoplasie affioranti alla sierosa e linfonodi positivi: si è passati infatti dal 58.5 al 72.2% ($p < 0.01$).

Kodama (16) su 454 pazienti operati con linfadenectomia D2-D3 riporta una mortalità dell'1.7%: i risultati a distanza fecero registrare un miglioramento, rispetto ad una serie di pazienti trattati con linfadenectomia D0-D1, dal 33 al 58%; nei soli casi con presenza di metastasi linfonodali, la sopravvivenza a 5 anni passò dal 18 al 39%.

D'altra parte questi risultati non sono sempre condivisi nel mondo occidentale: Gilbertsen (17) riporta negli USA una mortalità operatoria in aumento dopo linfadenectomia estesa e sopravvivenza a 5 anni in decremento dal 12.2 all'8.8%, Mc Neer (18) rileva una mortalità operatoria di circa il 25%, ReMine (19) considera la mortalità così alta da sconsigliare questo tipo intervento.

Csendes (20), al contrario, riporta i risultati di uno studio prospettico di 253 pazienti allo stadio III, in cui la sopravvivenza a 5 anni risultò del 23% nei pazienti con linfadenectomia estesa e del 7.6% nei casi senza dissezione linfonodale.

Shiu (21) riporta un'incidenza di complicanze del 34% in pazienti con D0- D1, e del 43 % in pazienti con D2- D3: tuttavia la sola complicanza chirurgica ad avere significatività statistica tra i due tipi di intervento fu l'aumento del volume dei liquidi di drenaggio, che non si tramutò peraltro in una più lunga degenza. La mortalità del 2%, comparabile a quella degli autori Giapponesi, fu presente soltanto nel gruppo D2-D3. Shiu conclude affermando che la linfadenectomia radicale non è causa di complicanze chirurgiche o generali che siano significativamente maggiori rispetto a quanto avviene con linfadenectomia meno estesa.

Anche i risultati dei trials sono contraddittori (vedi Parte III): alla positiva esperienza del Gruppo Tedesco, fanno riscontro i cattivi risultati ottenuti dai due trial randomizzati in corso, quello Inglese e quello Olandese, che riportano entrambi mortalità e morbilità molto alte per le linfadenectomie più estese.

La linfadenectomia pancreas preserving

I pazienti con neoplasie avanzate del terzo superiore e medio presentano un'incidenza complessiva di metastasi nelle stazioni n. 11 (arteria splenica) e n. 10 (ilo splenico) dell'ordine del 10% (22).

La linfotomia completa di queste stazioni richiede la splenectomia con pancreatectomia caudale: quest'ultima in particolare è responsabile di un'alto numero di complicanze operatorie specifiche quali fistola pancreatica, pancreatite acuta, ascesso subfrenico, diabete postoperatorio.

Studi linfografici (23) hanno consentito di stabilire che i canali linfatici provenienti dallo stomaco non decorrono nell'ambito del parenchima pancreatico, ma nello spazio sottosieroso della ghiandola. Inoltre, lo studio istologico di 22 pazienti con carcinoma gastrico avanzato trattati con splenopancreatectomia, unitamente a studi autoptici di pazienti deceduti per neoplasia dello stomaco, ha confermato queste conclusioni: i linfonodi metastatici non furono mai trovati nel parenchima, bensì nel tessuto cellulo adiposo sottosieroso del pancreas, ed in particolare lungo il bordo superiore, attorno all'arteria splenica ed all'ilo splenico.

Maruyama (22) ha messo a punto nel 1979 la tecnica di linfadenectomia pancreas preserving, consistente nella legatura - sezione dell'arteria splenica all'origine con conseguente splenectomia non associata a resezione della coda del pancreas (Fig. 1).

I tempi dell'intervento sono quelli classici della gastrectomia totale: effettuata la burso-omentectomia, si procede verso l'alto con la rimozione della sierosa pancreatica; viene effettuata poi la manovra di scollamento posteriore del complesso milza-pancreas avvalendosi del piano avascolare che separa queste strutture dal peritoneo posteriore, ed al progressivo distacco dell'arteria splenica dal bordo superiore del pancreas, con legatura di alcune arterie da essa emergenti al livello della coda (arterie pancreatiche caudali), della vena splenica a questo livello e dell'arteria pancreatica magna, emergente circa a metà dell'arteria splenica. L'arteria pancreatica dorsale va risparmiata: essa di solito nasce dal tronco celiaco o dall'arteria mesenterica superiore; tuttavia può nascere dalla splenica vicino alla sua origine, ed in questi casi è necessario legare e sezionare l'arteria splenica appena distalmente all'origine di questo ramo che assicurerà la vascolarizzazione arteriosa dei segmenti corpo caudali del pancreas.

Sono state paragonate due serie di pazienti, la prima di 299 casi operati con tecnica pancreas preserving, la seconda di 319 pazienti operati nello stesso periodo con resezione pancreatica.

I linfonodi mediamente asportati furono il medesimo numero; le complicanze chirurgiche e la mortalità operatoria risultarono rispettivamente 19.6% e 1.6% per il primo gruppo versus 39.4% e 3.1 per il secondo.

La sopravvivenza a distanza dei due gruppi fu a favore dei pazienti trattati con pancreas preserving, particolarmente per gli stadi II e III.

La splenectomia con legatura dell'arteria splenica all'origine con preservazione del pancreas consente quindi la linfotomia completa di tutto l'asse splenico lungo il bordo superiore del pancreas; questo intervento appare in grado di ridurre le complicanze chirurgiche senza alcuna rinuncia alla radicalità della linfadenectomia. Esso appare indicato nei cancri delle regioni prossimali dello stomaco senza diretta invasione del pancreas e senza apparenti metastasi macroscopicamente visibili lungo il bordo superiore della ghiandola.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cady B: *Lymph node metastases. indicators, but not governors of survival.* Arch surg 119: 1067, 1984.
- 2) Ohta K, Nishi M, Nakajima T, Togo S: *A study on the main pathways of lymphatics in gastric cancer surgery.* Cancer Institute Hospital Press 1986.
- 3) Weiss L: *The pathophysiology of metastases within the lymphatic system.* In: "Lymphatic system metastases", Weiss L, Gilbert HA, Ballon SC eds, Bosto, GK Hall, pp 2-40, 1980.
- 4) Jinnai D: *Evaluation of extended radical operation for gastric cancer with regard to., lymf e phnode metastases and follow up results. gann. monograph.* Japanese Cancer Institute. 3:225, 1968.
- 5) Pressman JJ, Simon MB, Hand K et al.: *Passage of fluids, cells and bacteria via direct communications between lymphnodes and veins.* Surg Gynaecol Obstet 115:207, 1962.
- 6) Fisher B, Fisher ER: *Barrier functions of lymph node to tumor cells and erythrocytes.* Cancer 20:1907, 1967.

- 7) Farr AG, De Bruyn PP: *The mode of lymphocytic migration through portcapillary venule endothelium in lymphnode*. Am J Anat 143:59, 1975.
- 8) Kodama T, Gotohda E, Takeiichi N: *Histopathology of regression of tumor metastasis in the lymphnodes*. Cancer Res 35:1628, 1975.
- 9) Siewert JR, Lange J, Bottcher K et al.: *Lymphadenektomie beim magenkarcinom*. Langenbecks' Arch Chir 368: 137, 1986.
- 10) Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K et al.: *Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients*. Ann Surg 210(5):595, 1989.
- 11) Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T et al.: *Effectiveness of systematic lymphnode dissection in gastric cancer surgery*. In: "Gastric cancer", Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E Eds, Springer-Verlag Tokyo, 1993.
- 12) Bollschweiler E, Bottcher K, Hoelscher AH et al.: *Preoperative assessment of lymphnode metastases in patients with gastriic cancer: evaluation of the Maruyama computer program*. Br J Surg 79:156, 1992.
- 13) Inoue Y: *Lymphatic system around the stomach, duodenum, pancreas and diaphragm*. Jpn J Anat 9:35, 1936.
- 14) Sawai K, Takahashi S, Kato G et al.: *Endoscopic injection of activated carbon particle (CH44) for extended radical lymphadenectomy of gastric cancer*. Jpn J Gastroenterol Surg 18:912, 1985.
- 15) Soga J, Ohyama S, myashita K et al.: *A statistical evalation of advancement in gastric cancer surgery with special reference to the significance of lymphadenectomy for cure*. World J Surg 12: 398, 1988.
- 16) Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K et al.: *Evaluation of extensive lymphnode dissection for carcinoma of the stomach*. World J Surg 5:241, 1981.
- 17) Gilbertsen VA: *Results of treatment of stomach cancer. An appraisal of efforts for more extensive surgery and a report of 1983 cases*. Cancer 23:1305, 1969.
- 18) Mc Neer G, Bowden L, Booher RJ et al.: *Effective total gastrectomy for cancer of the stomach*. Ann Surg 180:252, 1974.
- 19) ReMine WH, Priestley JT, Berkson J: *Cancer of the stomach*. WB Saunders, Philadelphia, 1964.
- 20) Csendes A, Amal A, al.am E et al.: *The 5-year survival rate of patients with advanced gastric carcinoma submitted to subtotal or total gastrctomy with or without extensive lymphnode dissection*. Rev Med Chile 111:889, 1981.
- 21) Smith JW, Shiu MH, Kelsey L et al.: *Morbidity of radical lymphadenectomy in the curative resection of gastric carcinoma*. Arch Surg 126:1469, 1991.
- 22) Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T et al.: *Pancreas preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer*. World J Surg 19:532, 1995.
- 23) Hagiwara A, Takahashi S, Sawai K et al.: *Lymph nodal vital staining with newer carbon particle suspension compared with india ink: experimental and clinclal observations*. Lymphology 25:84, 1992.

CAPITOLO 12

LE RESEZIONI MULTIVISCERALI

Il carcinoma gastrico in fase avanzata presenta ancora oggi un'alta incidenza: le neoplasie al IV stadio costituiscono mediamente il 22% della casistica giapponese del JRSGC, il 30% di quella tedesca, il 35% della casistica italiana (vedi Parte IV).

L'interessamento degli organi vicini è frequente: lo stomaco contrae rapporti di contiguità con il pancreas, la milza, il colon ed il mesocolon trasverso, il diaframma e rapporti di continuità con l'esofago ed il duodeno. Nella casistica della JRSGC relativa all'anno 1979, vengono riportati 2193 cancri dello stomaco infiltranti gli organi vicini, pari al 22% dell'intera casistica di quell'anno. Gli organi invasi furono in ordine di frequenza, il pancreas (62%), il colon trasverso (12%), il fegato (6%).

Le resezioni multiviscerali associate a linfadenectomie estese si sono dimostrate di grande efficacia, con morbilità e mortalità operatorie sempre più contenute, grazie ai progressi dell'anestesia e della terapia intensiva

post-chirurgica (1, 2, 3, 4, 5, 6); la finalità radicale va sempre perseguita, mantenendo un corretto bilancio terapeutico tra quest'ultima, la sicurezza del paziente e il rispetto della fisiologia dei vari organi.

La chirurgia allargata per cancro dello stomaco avanzato è tecnicamente meno complessa e più redditizia di quanto non accada per neoplasie proprie di altri organi, presentando una certa efficacia anche a scopo meramente palliativo.

Le resezioni multiviscerali possono essere di principio e di necessità (7): nel primo caso la demolizione viene eseguita di prima intenzione allo scopo effettuare una linfadenectomia più estesa e completa, mentre nel secondo caso la resezione di più organi in blocco è resa obbligatoria dallo sconfinamento della neoplasia in uno o più visceri circostanti.

Nella prima categoria rientrano la splenectomia e la pancreasectomia corpo-caudale eseguite nel corso di linfadenectomia di II o III livello, la surrenalectomia sinistra nel corso di linfadenectomia di IV livello.

Le resezioni multiviscerali di necessità dipendono direttamente dalla estensione del T che può dar luogo ad interessamento di altri organi (8):

- per continuità, come accade nell'esofago infiltrato dai tumori cardiaci (infiltrazione intramurale);
- per contiguità, nelle infiltrazioni dirette da parte della neoplasia degli organi vicini (infiltrazione trasmurale del pancreas, del colon trasverso e/o mesocolon, del fegato, del diaframma);
- per diffusione nel sistema portale (metastasi epatiche);
- per diffusione per impianto (T. di Krukenberg).

Le grossolane infiltrazioni trasmurali negli organi vicini si rivelano essere in molti casi, ad un attento esame istologico, esito dell'infiammazione peritumorale: questo frequente rilievo giustifica un atteggiamento chirurgico aggressivo in queste neoplasie, dal momento che, in una buona percentuale dei casi, la resezione risulta alla fine dell'intervento, curativa.

Infiltrazione per continuità: le resezioni esofagee

Nella maggior parte dei casi la neoplasia si fa strada nello strato sottomucoso dello stomaco, in particolare sulla faccia più profonda della muscolaris mucosae, mentre lo strato più esterno, la tonaca muscolare propriamente detta, viene invaso successivamente. Di conseguenza l'infiltrazione neoplastica va sempre attentamente ricercata sul versante mucoso, anche nei casi in cui la superficie sierosa è indenne.

È della massima importanza stabilire il limite superiore dell'infiltrazione dell'esofago in senso orale, sia prima che durante l'intervento: nei pazienti con infiltrazione sul versante mucoso la sezione dovrebbe cadere 2-3 cm al di sopra del limite macroscopicamente visibile di infiltrazione mentre, in caso di carcinoma infiltrante, il margine di sezione va portato a 5 cm.

La toracotomia è assolutamente necessaria quando la sezione dell'esofago cade a più di 4 cm. dalla giunzione esofagogastrica; in caso contrario, né la resezione del viscere né la linfadenectomia saranno complete, mettendo l'anastomosi a rischio di probabili recidive e rendendo comunque l'intervento non radicale.

Nei casi in cui le cellule neoplastiche progrediscono verso l'alto sul versante sieroso dello stomaco, la neoplasia tende a infiltrare precocemente i pilastri del diaframma, mostrando le caratteristiche della neoplasia non reseccabile.

Le infiltrazioni per contiguità

1) Resezioni epatiche

A causa dei loro rapporti di vicinanza con il fegato, le neoplasie della parete anteriore dei segmenti prossimali dello stomaco tendono ad aderire al lobo epatico sinistro e ad infiltrarlo. Nei pazienti con carcinomi localizzati la disseminazione peritoneale è rara, costituendo un dato a favore alla indicazione ad una resezione combinata del

fegato interessato. Da sottolineare che in circa un terzo dei casi la neoplasia rimane al di fuori della glissoniana, in un terzo la infiltra ed in un terzo invade il parenchima (2).

Le indicazioni ideali alla resezione epatica associata sono quindi costituite da carcinomi gastrici parzialmente aderenti o infiltranti il lobo sinistro del fegato, in pazienti in buone condizioni generali che consentano una chirurgia ad intento radicale.

Nel caso di foci metastatici da invasione dell'albero portale, le indicazioni sono ristrette a focolai neoplastici isolati o localizzati in una regione, limitati nel numero anche se multipli; tuttavia la frequente molteplicità delle metastasi ematogene ne controindica l'aggressione chirurgica nella quasi totalità dei casi.

L'entità della resezione epatica dovrebbe essere contenuta in due segmenti.

2) Splenopancreasectomia

Il pancreas può essere infiltrato da una neoplasia gastrica sconfinata sia attraverso il tessuto connettivo lasso, sia per diretta adesione dei due visceri, sia per via linfatica. Il notevole flusso linfatico proveniente dallo stomaco si dirige per la maggior parte verso le stazioni circostanti il tronco celiaco sul bordo superiore del pancreas (stazioni 7, 8, 9, 11) e sulla radice dei vasi mesenterici al di sotto del corpo pancreatico.

I linfonodi intorno e dietro la ghiandola sono molto frequentemente metastatici, e spesso la pancreasectomia corpo caudale si rende necessaria per una loro completa ablazione; allo stesso tempo essa può essere richiesta in caso di infiltrazione diretta del pancreas da parte della neoplasia gastrica sconfinata.

La splenopancreasectomia corpo caudale riconosce quindi indicazioni di principio e di necessità, sia nei casi di diretta infiltrazione della ghiandola, sia nei casi di metastasi linfonodali dell'ilo splenico certe o fortemente sospette (linfoadenopatia manifesta nelle stazioni 11p e 11d, lungo l'asse dell'arteria splenica).

La resezione del pancreas per invasione diretta dovrà essere ampia in molti casi; se le metastasi linfonodali lungo il decorso dell'arteria splenica non sono certe, il pancreas può essere sezionato subito prima della biforcazione dell'arteria gastrica posteriore.

La vena splenica viene di solito legata e sezionata alla periferia della sua confluenza nel tronco portale.

3) Duodenocefalopancreasectomia (DCP)

È difficile ipotizzare un intervento radicale in una neoplasia sconfinata che abbia invaso il duodeno e la testa del pancreas; tuttavia la DCP trova una sua indicazione in questi casi, nel tentativo di asportare il tumore con sufficiente tessuto sano intorno, tale da consentire margini liberi da malattia; parte integrante dell'intervento è costituita da una ampia linfectomia regionale ed extraregionale.

Il cancro che ha invaso l'area della testa pancreatico tende a progredire dalla radice dei vasi mesenterici verso la periferia, e dalla faccia posteriore della testa verso l'alto o verso il basso lungo la vena cava o l'aorta; ne risulta una prognosi molto severa, simile a quella delle neoplasie pancreatiche primitive.

La DCP per cancro dello stomaco sconfinato risulta molto più agevole che nel caso di cancri del pancreas o della via biliare. La preparazione della ghiandola e la sua separazione dai tronchi vasali maggiori è spesso semplice a causa della minore quota di invasione del tessuto peripancreatico, mentre sono assenti l'ittero e le alterazioni della funzionalità pancreatico, condizioni preoperatorie aggravanti la prognosi: ne consegue che è intervento può essere lecitamente eseguito in questi pazienti, purché con una rigida selezione delle sue indicazioni e con uno stretto controllo postoperatorio.

Nishi (2) riporta 103 cancri dello stomaco operati con questa tecnica: il duodeno risultò istologicamente infiltrato in un paziente su tre, i linfonodi sottopilorici (stazione n. 6) furono positivi nell'80% dei casi, i retropancreatici e della radice della mesenterica (n. 13 e 14) nel 30% dei casi.

La mortalità operatoria fu del 6.3%, mentre la sopravvivenza a 5 anni fu molto deludente, intorno all'8%. Ciononostante fu possibile rilevare un'allungamento della sopravvivenza ed una buona qualità della vita con assenza di dolore.

4) *Exenteratio addominale sinistra alta*

Consiste nella gastrectomia totale associata a resezione del colon trasverso con il suo mesocolon ed a splenopancreasectomia corpo-caudale; altri organi che talvolta vengono inclusi nella resezione sono l'esofago, il diaframma, il lobo epatico sinistro, la ghiandola surrenale sinistra, il rene sinistro.

La tecnica standard prevede il sollevamento del colon trasverso, la sezione del mesocolon alla base, la sezione del colon trasverso al di là della flessura splenica, l'accesso al retroperitoneo e l'asportazione del blocco costituito da colon, pancreas, milza e stomaco, clivati posteriormente in modo da facilitare la gastrectomia e la splenopancreasectomia. È importante eseguire questa operazione in blocco per evitare l'insemensamento neoplastico durante le manovre chirurgiche.

La mobilizzazione del rene e del surrene di sinistra si esegue incidendo il peritoneo laterale e sollevando gli organi in blocco procedendo in senso mediale.

L'estesa mobilizzazione degli organi retroperitoneali facilita la dissezione linfonodale periaortica. I linfonodi della vena renale sinistra sono a meno di 5 cm dal cardias, dalla parete posteriore del fondo gastrico e dai linfonodi paracardiali di sinistra, ed esiste un grosso collettore linfatico che collega le due regioni: i linfonodi della vena renale sinistra sono infatti le sentinelle della regione paraaortica (stazione n. 16), e la loro asportazione comporta miglioramento della sopravvivenza a distanza. In caso di linfonodi positivi in questa sede, la surrenalectomia è d'obbligo.

Il rene sinistro ed i vasi renali sono lasciati intatti quando possibile, e riposizionati nella loggia.

Nei pazienti con carcinoma del terzo superiore dello stomaco si associa resezione esofagea; la resezione del lobo epatico sinistro si effettua in caso di interessamento dei rispettivi segmenti.

L'incidenza di complicanze post-operatorie è altissima (57%); tuttavia la metodica presenta una maggiore sicurezza e minori complicanze di quanto non accada con la DCP o con la tecnica di Appleby, consistente nella sezione dell'arteria celiaca all'origine con conseguente gastrectomia totale e splenopancreasectomia corpo-caudale e vascularizzazione epatica residua affidata alla sola arteria epatica propria, ricanalizzata dalla gastroduodenale.

L' exenteratio addominale sinistra alta è indicata per le neoplasie del terzo medio e superiore che presentano:

a) vaste aree di infiltrazione sierosa, in specie sulla grande curva o sulla parete posteriore dello stomaco;

b) linfangite neoplastica nei tessuti circostanti lo stomaco;

c) infiltrazione diretta negli organi vicini o metastasi linfonodali infiltranti gli organi circostanti lo stomaco;

d) metastasi peritoneali iniziali nel piccolo e grande omento, nel mesocolon, specialmente quando la carcinosi rimane nella borsa omentale. La metodica garantisce superiore radicalità nei confronti degli interventi standard nelle fasi di malattia S2, S3 o P1.

RISULTATI

Appaiono piuttosto controversi, date le molte variabili cui è soggetto l'argomento. Così in alcune casistiche la mortalità operatoria viene esclusa dal computo della sopravvivenza, in altre compresa; la mortalità e la morbilità spesso non sono riportate; diversa è la prognosi in caso siano presenti carcinosi peritoneale o metastasi epatiche; esistono differenze prognostiche importanti tra l'invasione intramurale di organi per contiguità e l'invasione transmurale di organi vicini; inoltre se i margini di sezione degli organi invasi sia per via intramurale che transmurale sono istologicamente positivi, la prognosi cambia radicalmente per entrambe le categorie.

Kockerling (4) riporta su 1057 resezioni multiviscerali, una mortalità operatoria del 21% per resezioni estese, che è passata al 12% nella seconda parte dell'esperienza; tuttavia più del 50% degli interventi associati consistevano in resezioni esofagee, il 24% in pancreasectomie distali, il 10% in resezioni coliche.

Nell'esperienza di Korenaga (1) la mortalità per resezioni multiviscerali è stata del 3.1%, risultato simile a quello seguente a semplice gastrectomia totale. Kajitani (3) riporta le seguenti mortalità per resezioni associate: 5.9% per le esofagectomie, 6.7% per le epatectomie, 3.4% per le splenopancreasectomie, 5.9% per la DCP, 5.3% per le resezioni coliche.

Lundell (9) riporta il 40% di complicanze ed il 15% di mortalità in pazienti con resezione pancreatica associata; Bozzetti (6) il 17% di morbilità ed il 15% di mortalità operatoria, che però è passata dal 28 all'8% degli ultimi anni.

Nishi (2) riporta le seguenti sopravvivenze a 5 anni per resezioni multiviscerali associate a gastrectomia totale: splenectomia 55%, pancreasectomia caudale 40%, splenopancreasectomie 31%, resezioni coliche 27%, DCP 13%, eviscerazioni 8%.

Kajitani (3) ottiene il 24.6% di sopravvivenza a distanza per la splenopancreasectomia, il 23.9% per le resezioni coliche, il 5% per la DCP, il 33.3% per le epatectomie, il 17.6% per l'esofagectomia. Kockerling (4) riporta una sopravvivenza globale del 29%, nell'ambito della quale ha ottenuto: per gli allargamenti all'esofago il 24% di sopravvivenza a 5 anni, per le resezioni coliche il 10%, per le resezioni pancreatiche il 14%.

Bozzetti (6) riporta una sopravvivenza a 5 anni globale del 19%: la grande maggioranza dei pazienti presentò una recidiva locale a distanza di 2 - 3 anni dall'intervento.

Korenaga (1) riporta i risultati ottenuti in una serie di 281 pazienti sottoposti a resezioni multiviscerali per cancro dello stomaco: in 92 di essi in cui non erano presenti i parametri di assoluta incurabilità (carcinosi peritoneale, metastasi epatiche, metastasi linfonodali diffuse), si ottenne una sopravvivenza a 5 anni del 36.7%, valore significativamente migliore del 17.4% ottenuto con semplice gastrectomia totale o con resezione inadeguata degli organi invasivi. In 189 pazienti in cui i parametri della incurabilità erano presenti, la sopravvivenza fu del 5.4%, nonostante la resezione multiviscerale. Korenaga fa inoltre rilevare il valore prognostico dell'infiltrazione di uno o più organi: l'interessamento di un organo risultò in una sopravvivenza a 5 anni del 17%, quello di due organi del 4.7%, mentre nessun paziente con tre organi invasivi sopravvisse oltre i due anni. Habu (5) al contrario, non trova alcuna correlazione di questo genere nella sua esperienza: riporta che la sopravvivenza media dei pazienti con resezione pancreatica fu significativamente più breve di quelli con infiltrazione del mesocolon.

In caso di carcinosi peritoneale o metastasi epatiche, le resezioni multiviscerali non migliorano la sopravvivenza secondo Korenaga (1); Habu (5) è d'accordo per quanto riguarda le metastasi peritoneali, ma sostiene che miglioramenti della sopravvivenza, ancorché lievi, si possono ottenere con larghe exeresi nel caso di metastasi epatiche.

CONCLUSIONI

Le resezioni multiviscerali, unitamente alla linfadenectomia sistematica estesa, stanno via via trovando una sempre più vasta applicazione nella terapia chirurgica del cancro dello stomaco avanzato con sospetta invasione degli organi circostanti. I risultati delle maggiori esperienze sono tuttavia abbastanza controversi a causa della difformità delle casistiche esaminate.

Una prima causa di disomogeneità risiede nel tenere nella medesima considerazione neoplasie con caratteristiche diverse quali quelle invadenti l'esofago per continuità e per infiltrazione intramurale sottomucosa e quelle invadenti il pancreas, il mesocolon o il diaframma per via transmurale previo affioramento alla superficie sierosa: i risultati mostrano infatti notevoli differenze tra queste due classi (4).

Un'altro motivo di disomogeneità risiede nella infiltrazione degli organi circostanti che sia effettivamente documentata istologicamente.

La conferma istologica dell'infiltrazione transmurale di organi circostanti è stata associata con una significativa diminuzione della sopravvivenza a 5 anni, se paragonata ad un gruppo di pazienti nei quali la resezione multiviscerale fu effettuata per infiltrazione sospetta ma non confermata istologicamente (4). D'altra parte, nella stessa esperienza, le resezioni multiviscerali per neoplasie pT3 pN0 ottennero sopravvivenze a 5 anni praticamente sovrapponibili a quelle ottenute con resezioni non estese, a conferma che i fattori T ed N sono quelli a significatività prognostica maggiore.

Il frequente riscontro di negatività istologica in pazienti nei quali l'infiltrazione degli organi vicini risulta fortemente sospetta all'ispezione intraoperatoria suggerirebbe l'adozione sistematica dell'esame estemporaneo intraoperatorio delle zone indiziate, allo scopo di individuare i casi di semplice infiammazione peritumorale; tuttavia numerose argomentazioni controindicano questa pratica.

In primo luogo queste manovre possono provocare una disseminazione iatrogena della neoplasia che porta ad un drammatico peggioramento della prognosi; questo dato di per se già controindica in modo netto il tentativo di accertare la natura dell'infiltrazione con esame istologico estemporaneo.

Un'altro motivo risiede nella constatazione che in più del 50% delle resezioni multiviscerali sono stati trovati linfonodi metastatici a più di 3 cm dal focolaio neoplastico, nelle stazioni n. 7, 8, 9, 10, 11: poiché la linfadenectomia estesa alle stazioni di II livello è il requisito minimo in questi interventi, la considerazione che questa viene enormemente facilitata dalle resezioni in blocco (1, 10, 11) dovrebbe spingere comunque verso questa soluzione tecnica, tenendo conto che la linfettomia insufficiente renderebbe vana la resezione multiviscerale stessa (4): alcuni Autori esprimono al riguardo la convinzione che la maggior estensione della linfettomia rappresenta il motivo principale dei buoni risultati ottenuti con questa metodica in neoplasie in stadi così avanzati (1, 2, 12).

Anche la exenteratio addominale sinistra alta segue questa filosofia: in aggiunta alla diretta invasione del pancreas, il sospetto di metastasi linfonodali all'ilo splenico, lungo l'arteria splenica o nella regione del tronco celiaco vengono considerate indicazioni elettive all'intervento (2).

Il fatto che più del 50% dei pazienti con sospetta invasione degli organi vicini dimostra linfonodi metastatici nelle stazioni di II livello conferma la necessità della resezione multiviscerale anche in assenza di effettiva diretta infiltrazione degli organi circostanti; infatti le resezioni allargate implicano, oltre alla rimozione degli organi interessati, anche la completa linfettomia regionale e possibilmente delle stazioni n. 12, 13, 14 e 16, comportando sopravvivenze a 5 anni dell'ordine del 25-30% (1).

L'ultima argomentazione in favore della estensiva applicazione delle resezioni multiviscerali è nella bassa incidenza di complicanze e di mortalità operatoria che, in mani esperte, non differisce sostanzialmente da quelle delle resezioni più contenute (4).

Fattori da tenere in grande considerazione dal punto di vista prognostico e quindi delle indicazioni alle resezioni multiviscerali sono la presenza di carcinosi peritoneale, di metastasi epatiche, di linfadenopatie metastatiche nelle stazioni N0-N3.

Un atteggiamento chirurgico aggressivo è giustificato quando il cancro appare in stadio potenzialmente curativo, cioè a dire in assenza dei primi due fattori summenzionati (P0, H0), poiché il 20% dei pazienti sopravvissuti all'intervento risulta vivente a 5 anni (5).

In pazienti con presenza di parametri di non curabilità questo atteggiamento è meno giustificato (13) anche se la sopravvivenza mediana dei pazienti con resezioni multiviscerali si dimostra lievemente migliore di quelli non resecati (5): l'atteggiamento corretto potrebbe consistere nell'effettuare la resezione in pazienti con fattori di incurabilità di medio grado (P1, H1).

Nei pazienti in stadio potenzialmente curabile (P0, H0, N0-3) c'è l'indicazione alla gastrectomia totale in blocco con gli organi infiltrati e la linfettomia regionale, con finalità curativa.

Nei pazienti con metastasi H1, si pone l'indicazione alla gastrectomia con resezione epatica, in assenza di altri fattori di non curabilità.

Per pazienti con metastasi peritoneali P1, la semplice gastrectomia rimane l'intervento di scelta, dal momento che le resezioni combinate non sembrano in grado di prolungare la sopravvivenza (5)

In caso di pazienti con fattori di incurabilità come P2-3, H 2-3, N4 la gastrectomia è prognosticamente inefficace e l'indicazione alla resezione va vista nell'ottica della palliazione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Korenaga D, Okamura T, Baba H et al.: *Results of resection of gastric cancer extending to adjacent organs*. Br J Surg 75:12, 1988.
- 2) Nishi M, Ohta K, Nakajima T: *Combined resections*. In "Gastric Cancer", Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E Eds, Springer Verlag Tokyo 1993, pag 306.
- 3) Kajitani T, Takagi K: *Cancer of the stomach at cancer institute Hospital, Tokyo*. Gann Monograph on Cancer Research 22:77, 1979.
- 4) Kockerling F, Reck T, Gall FP: *Extended gastrectomy: who benefits?* World J Surg 19:541, 1995.
- 5) Habu H, Saito N, Sato Y et al.: *Results of surgery in patients with gastric cancer extending to the adjacent organs*. Hepato-gastroenterol 37:417, 1990.
- 6) Bozzetti F, Regalia E, Bonfanti G et al.: *Early and late results of extended surgery for cancer of the stomach*. Br J Surg 77:53, 1990.
- 7) Forlivesi L, Francioni GF: *Gastrectomie allargate*. In "Il cancro dello stomaco negli Ospedali Italiani" Vol. II, Santoro E, Garofalo A, Scutari F Eds. NESR Roma, 1989, pag 237.
- 8) Agresti A: *La terapia chirurgica del carcinoma gastrico: gli interventi allargati*. In "I tumori dello stomaco", F Mazzeo, P. Forestieri Eds, SES Napoli 1989, pag 241.

- 9) Lundell L, Grip I, Olbe L: *Pancreatic resection additional to gastrectomy for gastric cancer*. Acta Chir Scand 152:145, 1986.
- 10) Jatzko G, Lisborg PH, Klimpfinger M et al.: *Extended radical surgery against gastric cancer: low complication and high survival rates*. Jpn Clin Oncol 22:102, 1992.
- 11) Furukawa H, Hiraisuka M, Iwanaga T: *A rational technique for surgical operation of Borrmann type 4 of gastric carcinoma: left upper abdominal evisceration plus Appleby's method*. Br J Surg 75:116, 1988.
- 12) Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T: *Progress in gastric cancer surgery and its limits of radicality*. World J Surg 11:418, 1987.
- 13) Gazzaniga GM, Cogolo L, Ciferri E et AL: *Total extended gastrectomy*. In "Staging and treatment of gastric cancer", Cordiano C, de Manzoni G Eds, Piccin Padova, 1991, pag 224.

CAPITOLO 13

LA RICOSTRUZIONE DOPO GASTRECTOMIA TOTALE

Il miglioramento degli standards chirurgici e la grande diffusione che la gastrectomia totale ha avuto negli ultimi decenni ha comportato un notevole aumento del numero dei soggetti agastrici liberi da malattia: nella sola Survey Nazionale ACOI 1986-1990 le gastrectomie totali sono state 1466, pari ad un terzo dell'intera casistica operatoria.

Il problema della ricostruzione della continuità digestiva investe quindi un grande numero di pazienti ai quali è necessario garantire una alimentazione congrua e bilanciata, una buona qualità di vita ed il reinserimento sociale e lavorativo.

La tecnica ricostruttiva ideale deve essere in grado di rispondere a diversi requisiti:

- 1) essere di semplice esecuzione riducendo al minimo il numero delle anastomosi e delle suture, e di conseguenza il rischio di deiscenze e di fistole;
- 2) consentire un tipo di alimentazione che sia quantitativamente e qualitativamente il più vicina possibile a quella di un soggetto normale;
- 3) assicurare una buona funzionalità biliopancreatica che consenta l'assorbimento degli ingestivi;
- 4) evitare la patologia indotta, rappresentata dalla esofagite secondaria a reflusso biliopancreatico in esofago.

Le numerose soluzioni tecniche proposte vertono infatti fondamentalmente su tre punti:

- 1) ripristino della funzione di serbatoio mediante la confezione di pouch;
- 2) mantenimento dei meccanismi di digestione duodenale;
- 3) evitare l'esofagite da reflusso.

La funzione di serbatoio: la pouch

Partendo dall'osservazione che pazienti ricostruiti con esofagodigiunostomia dimagriscono solo nel corso dei primi 1-2 anni per riguadagnare poi progressivamente peso in seguito, Herfarth (1) indica la ingestione inadeguata come responsabile principale della perdita di peso, fino a quando cioè l'ansa digiunale anastomizzata all'esofago non si sia adattata in maniera sufficiente ad un aumentato volume di cibo.

Ne consegue che il dimagrimento iniziale potrebbe essere evitato mettendo il paziente nella condizione di assumere maggiori quantità di alimenti con la creazione di un reservoir.

Troidl (2) si dichiara in pieno accordo con Herfarth riportando i dati di uno studio randomizzato in cui tutti i pazienti, indipendentemente dalla tecnica adottata, presentavano una ingestione insufficiente di alimenti equivalente ad 1/3 di quella preoperatoria; la situazione andava migliorando a partire dal 6° mese postoperatorio

nei pazienti ricostruiti con pouch, mentre i pazienti portatori di esofadigiunostomia su ansa ad omega potevano assumere non più della metà della quantità di cibo loro abituale prima dell'intervento.

Lo studio di Sonntag (3) sui tempi di svuotamento delle pouches di Hunt Lawrence Rodino con la metodica della scintigrafia sequenziale ha dato risultati di grande interesse: al primo reservoir, costituito dalla pouch, se ne associa un secondo, proprio della sola tecnica di Roux, localizzato appena a monte della entero-entero anastomosi sull'ansa digiunale trasposta: questo segmento tende a comportarsi funzionalmente come un vero e proprio reservoir, dilatandosi e rallentando il transito del bolo alimentare.

Entrambi i reservoir mostrarono una uguale capacità in 6 pazienti mentre in altri 7 casi il secondo risultò comportarsi funzionalmente meglio del primo; lo stesso esame effettuato in un paziente con una esofadigiunostomia dimostrò un analogo comportamento dell'ansa digiunale, che a distanza di un anno dall'intervento si era dilatata a formare un pseudosostituto dello stomaco. In 17 dei 23 pazienti esaminati lo svuotamento della pouch apparve di carattere continuo, mentre nei rimanenti 6 si manifestò un'attività peristaltica intermittente: in tutti i casi lo svuotamento si rivelò ritardato rispetto ai tempi di svuotamento dello stomaco normale.

In un lavoro sperimentale (4) sono state messe a confronto due serie di cani sottoposti a gastrectomia totale con e senza reservoir: dodici settimane dopo l'intervento non è stata rilevata alcuna differenza nella capacità alimentare tra i due tipi di ricostruzione, facendo concludere che la confezione del reservoir è da sconsigliarsi perché inefficace dal punto di vista funzionale, impegnativa da quello della possibilità delle complicanze dati l'allungamento dei tempi operatori e l'aumento di rischio di deiscenze.

D'altra parte neanche Bradley (5) ha rilevato difformità nella capacità alimentare dei tre pazienti portatori di esofagodigiunostomia su ansa alla Roux ed i sette con pouch digiunale; tutti i soggetti esaminati, sottoposti a gastrectomia totale per cause non neoplastiche, si rivelarono in grado di aumentare il loro intake giornaliero di alimenti fino a superare la RDA (Recommended Dietary Allowances). Analogamente Zelnick (6) riporta che i 9 pazienti con pouch digiunale della sua esperienza non godono di nessun vantaggio rispetto ai 15 pazienti ricostruiti secondo Roux, avendo considerato in entrambe le serie la capacità alimentare, l'aumento di peso, il grado di malassorbimento, l'incidenza della dumping syndrome.

La funzione di serbatoio attivo svolta dallo stomaco con le sue azioni di rimescolamento, diluizione e scarico ritmico sembra irrecuperabile (7-11): i reservoir pseudogastrici sono ritenuti essere causa di ristagno passivo del cibo e presentano una scarsissima attività peristaltica, tale da non essere in grado di contribuire né al miglioramento della capacità alimentare né della digestione e dell'assorbimento.

Tuttavia Buhl (12), in un recente studio effettuato su 104 pazienti, riporta che la maggior parte di quelli ricostruiti con esofagodigiunostomia semplice presentavano a distanza uno stato nutrizionale compromesso; al contrario, i pazienti sottoposti a ricostruzione con confezione di pouch mostravano un'ottima compliance digestiva e condizioni di nutrizione molto simili a quelli sottoposti a resezione gastrica distale. Secondo questo Autore la malnutrizione è dovuta per lo più a sindromi post-cibali precoci o tardive che vengono ridotte in maniera significativa dalle ricostruzioni con confezione di serbatoio; inoltre la pouch consente, attraverso le varie tecniche di digiunoplasticità, di creare meccanismi antireflusso che, associati alla tecnica di Roux, sono in grado di limitare al minimo i rischi di reflusso e di esofagite.

Anche Nakane (13) si schiera in favore del serbatoio associato alla Roux: in uno studio su 30 pazienti questa tecnica ricostruttiva ha fornito i risultati migliori per quanto riguarda la possibilità di assumere sufficienti quantità di cibo e di recuperare buone condizioni di nutrizione; inoltre, i tests eseguiti con gamma camera hanno rivelato una soddisfacente attività di rallentamento del transito nel reservoir e di conseguenza, dei suoi tempi di svuotamento.

La digestione duodenale: il malassorbimento

Mazzeo (7-11) ha brillantemente schematizzato le sequele della gastrectomia totale in patologia primaria, dovuta all'abolizione delle funzioni proprie dell'organo ed in patologia secondaria dovuta ad inevitabili lesioni di strutture contigue.

Per quanto riguarda la patologia primaria, la funzione secretoria e quella di serbatoio attivo non sono recuperabili, mentre la mancata digestione duodenale, responsabile di vari tipi di malassorbimento, può essere mantenuta conservando il duodeno nel circuito alimentare.

I termini del problema si sono spostati a monte di questa tesi: ci si interroga infatti sul perché della malnutrizione, cercando di definire quanto in essa sia determinante il malassorbimento e quanto invece, l'inadeguata ingestione di alimenti.

Bradley (5) ha brillantemente dimostrato che i pazienti sottoposti a gastrectomia totale sono in grado di introdurre quantità sufficienti di sostanze nutritive se a questo scopo opportunamente sensibilizzati e che la malnutrizione è spesso causata da una sindrome da ingestione inadeguata; infatti le perdite caloriche imputate al mancato assorbimento di lipidi, glucidi e proteine sarebbero limitate a 300-400 kilocalorie giornaliere, quota facilmente recuperabile con un incremento nell'assunzione di alimenti.

Tuttavia, dal momento che ancora giungono all'osservazione pazienti malassorbenti e che quadri di malassorbimento discreto non sono facilmente identificabili, ne verranno esaminate le cause principali, alla luce della funzionalità dei vari tipi di ricostruzione.

1) *Tempo di transito*

La vagotomia tronculare, l'iperosmolarità degli ingesti e la conseguente diarrea spesso presente nei soggetti gastrectomizzati hanno fatto ipotizzare che un accelerato tempo di transito sia un importante fattore di malassorbimento attraverso il meccanismo della diminuzione del tempo di contatto tra il bolo alimentare e la superficie mucosa.

In realtà esistono numerose controversie a questo riguardo, dal momento che diversi Autori (5,14,15) riportano, in pazienti con transito duodenale escluso, tempi di transito orociecale di circa due ore, simili a quelli di soggetti normali.

Miholic (16) riferisce tempi di svuotamento e di transito lievemente più rapidi nei pazienti con ansa interposta, mentre Landi (17,18) riporta tempi di transito notevolmente più rapidi nelle ricostruzioni sec. Roux, se paragonati alle tecniche con conservazione del transito duodenale.

Al contrario Pellegrini (19) rileva, nelle 10 Roux prese in esame, tempi di transito sensibilmente più lunghi rispetto ai soggetti normali e, citando gli studi di Meyer e Williams, fornisce una suggestiva spiegazione del fenomeno: secondo il primo di questi Autori la gran parte del materiale solido viene ridotto nello stomaco a particelle di 0.5 mm o meno, mentre il secondo sostiene che esistono differenze notevoli nel tempo di transito intestinale per particelle di dimensioni differenti. In particolare particelle di 0.5 mm presenterebbero tempi di transito 4 volte più rapidi di particelle di 2 mm.: la perdita dell'antro e del piloro, permettendo il passaggio nel tenue di particelle di 2-4 mm, spiegherebbe il motivo dei tempi più lenti.

2) *Perdita del fattore trofico*

La gastrina sembra esercitare una funzione di eutrofismo nei confronti della mucosa intestinale.

È stato ipotizzato che la perdita della gastrina antrale può venire vicariata dal duodeno: lo stimolo all'increzione sembra provenire dal semplice contatto tra la mucosa ed il bolo alimentare; ne risulta un differente trofismo dei villi intestinali, spesso rilevabile soltanto con analisi ultrastrutturali al microscopio elettronico.

Guerrera (20) riferisce su sette pazienti ricostruiti con ansa interposta nei quali l'esame con microscopia ottica ed elettronica delle biopsie digiunali non ha fatto rilevare alterazioni istologiche ed istochimiche apprezzabili (buona conservazione dell'orletto e spazzola, integrità dei mitocondri e dei lisosomi, completa differenziazione degli enterociti); Doglietto (21) non ha rilevato alla microscopia elettronica alcuna diversità o alterazione morfologica nelle biopsie dei pazienti ricostruiti secondo Mouchet-Camey così come in quelle dei pazienti ricostruiti alla Roux.

Andreoli (22) infine ha brillantemente dimostrato che i livelli di gastrinemia sono praticamente identici in pazienti con e senza ricostruzione del transito duodenale.

In conclusione la perdita dell'effetto trofico della gastrina non sembra essere in grado di causare malassorbimento dopo gastrectomia totale.

3) *Sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue*

La perdita della funzione secretoria con la conseguente scomparsa dell'acidità gastrica sono presumibilmente i responsabili della colonizzazione dell'intestino tenue da parte dei batteri anaerobi (10,23-26).

In condizioni normali la concentrazione batterica nel tenue prossimale è inferiore a 5 microorganismi/ml, in assenza di batteri fecali: nella sindrome da contaminazione questo limite viene superato e si assiste a proliferazione di *Bacteroides*, *Clostridia*, *Veillonella*, *Lactobacilli*.

La colonizzazione microbica dell'intestino tenue, verosimilmente più frequente nelle anse escluse, è in grado di indurre una sindrome da malassorbimento per i lipidi attraverso la deconiugazione dei sali biliari: la loro diminuita concentrazione nel lume intestinale ed il precoce riassorbimento dei loro componenti nel digiuno prossimale attraverso un meccanismo di trasporto attivo, comporta la mancata formazione ed assorbimento di micelle lipidiche, con conseguente steatorrea (10).

La presenza di anaerobi può essere anche responsabile di malassorbimento per i carboidrati e per le proteine a causa dell'utilizzazione competitiva da parte dei microrganismi.

La colonizzazione batterica nelle anse alla Roux è stata studiata distalmente alla esofagodiunostomia ed al livello della entero-enteroanastomosi con la metodica del sondaggio digiunale. Olbe ha riscontrato valori di H₂ Breath test moderatamente elevati nelle Roux da lui esaminate, comparabili con quelli ottenuti in pazienti con gastrite atrofica anacida e colonizzazione gastrica da parte di batteri fecali (24).

L'alta frequenza della diarrea, la positività dell'H₂ Breath test e l'alta concentrazione sierica degli acidi biliari, tutti indici di deconiugazione dei sali biliari con precoce riassorbimento dei loro componenti, sono stati messi in relazione con la colonizzazione batterica dell'ansa esclusa nelle ricostruzioni secondo Roux (10).

La somministrazione di tetraciclina e metronidazolo, pur se in grado di diminuire la carica batterica, non si è dimostrata in grado di influire sui coefficienti di malassorbimento per lipidi e proteine; questo rilievo fa sorgere qualche dubbio sulla reale importanza della sindrome da contaminazione batterica del tenue quale causa di malassorbimento (23).

4) *Asincronia pancreatico-cibale*

Il mancato transito del bolo alimentare attraverso il duodeno può risultare, oltre che nella mancata diluizione ed osmolarizzazione degli ingestivi, anche in una insufficienza pancreatica relativa in grado di dare luogo ad una sindrome da malassorbimento di vario grado per i grassi e le proteine (10,17,23).

Già Lundh (27) aveva dimostrato che il by-pass duodenale del bolo alimentare poteva comportare un suo alterato mixing con gli enzimi pancreatici e con i sali biliari coniugati, dovuto al ritardo con cui essi venivano secreti, mancando il coordinamento necessario per un equilibrato processo digestivo.

La mancanza dello stimolo e quindi la defunzionalizzazione del duodeno, che da "cervello" della digestione ed organo secretore di numerosi ormoni regolatori e coordinatori di svariati processi digestivi, viene degradato a semplice condotto afferente i secreti bilio-pancreatici, comporta un'alterazione del corretto timing dei processi digestivi, denominato asincronia pancreatico cibale, ritenuta in grado di causare malassorbimento.

Non mancano i riscontri obiettivi di questa tesi: Bradley (28) ha messo in evidenza che nelle ricostruzioni secondo Roux le concentrazioni digiunali di tripsina e lipasi sono significativamente ridotte, Nishiwaki (29) e Satake (30) hanno dimostrato che il release di secretina sembra essere stimolato dal transito duodenale indipendentemente dalle variazioni del pH all'interno del duodeno; Ribotta (31) infine, sostiene che la colecistochinina viene secreta dalle cellule della mucosa duodenale dietro il semplice stimolo del contatto con i grassi.

D'altra parte la terapia ex iuvantibus con estratti pancreatici non comporta un costante miglioramento della steatorrea, a dimostrazione che il malassorbimento per i grassi dipende da vari fattori e non da insufficienza pancreatica relativa.

L'esofagite: il reflusso bilio-pancreatico

Rappresenta la vera patologia secondaria indotta dall'intervento e, quando presente, risulta essere causa di condizioni di vita realmente scadenti.

L'inondazione e lo stazionamento dei secreti bilio-pancreatici in esofago comportano vari gradi di esofagite che possono portare, attraverso una disfagia progressiva, fino alla stenosi serrata.

L'aggressione dei secreti biliopancreatici comporta un incremento nel ricambio del rivestimento epiteliale dell'esofago con aumento della quota di cellule immature ed alterazione dei legami intercellulari: ne consegue una maggiore permeabilità della mucosa ai sali biliari ed ai diversi enzimi, che sono in grado di stimolare i recettori situati al di là di essa con conseguente insorgenza di dolore disfagico (32).

L'esofagite è caratterizzata da un infiltrato di granulociti, linfociti e monociti nell'ambito della lamina propria, con allungamento delle papille stromali, iperplasia dello strato basale e fibrosi.

I quadri endoscopici ed istologici dell'esofagite da reflusso biliopancreatico non differiscono molto da quelli da reflusso acido o misto.

I dati riportati in letteratura sulla frequenza e sulla gravità del fenomeno non sono univoci, in quanto sono spesso influenzati dalla durata della sopravvivenza dei singoli pazienti e dal tempo di osservazione: l'evento è discreto e limitato nel tempo, con lesioni indubbiamente meno gravi di quelle osservabili nelle esofagiti da inondazione acida. Le possibilità evolutive sono tuttavia identiche a quelle da reflusso gastro - esofageo, con progressione fino all'instaurarsi di lesioni preneoplastiche quali l'esofago di Barrett e la displasia.

La tecnica ricostruttiva deve quindi essere in grado di assicurare una sufficiente assunzione degli alimenti ed il loro assorbimento ottimale ed allo stesso tempo di evitare il reflusso bilio-pancreatico in esofago con le sue drammatiche conseguenze (33,34).

ESPERIENZA PERSONALE

Nel periodo 1976-1993 sono state eseguite presso la nostra Divisione 198 gastrectomie totali (35): la continuità digestiva fu ricostruita in 118 casi secondo la tecnica di Roux-Orr, in 48 casi secondo la tecnica di Moricca (33,36,37), in 23 casi secondo Mouchet-Camey, in 5 casi con ansa ad omega secondo Sweet-Allen, in 2 casi con una beta-anastomosi secondo Nakayama-Barraya, in 2 casi con una esofago-duodenostomia.

Nella tabella 1 sono riassunte incidenza e mortalità operatorie per fistola anastomotica relative a ciascuna tecnica e la loro relazione con la sutura meccanica o manuale sull'anastomosi esofagoduodenale. Il numero di fistole anastomotiche relativamente alto registrato con la tecnica di Roux-Orr è dovuto alla selezione del campione: infatti questa tecnica ricostruttiva è stata utilizzata di principio in tutti i casi ad alto rischio (carcinomi del moncone, gastrectomie totali di necessità per neoplasie al IV Stadio, pazienti in cattive condizioni generali).

**Tabella 1 - Gastrectomia totale.198 casi (1976-1993).
Incidenza e mortalità operatorie di fistole anastomotiche.**

	<i>Incidenza</i>	<i>Mortalità</i>	
Roux-Orr: 118	– manuale: 18	4 (22,2%)	3 (17%)
		7,6%	5,1%
	– meccanica: 100	5 (5%)	3 (3%)
Moricca: 48	– manuale: 8	–	–
		6,25%	4,2%
	– meccanica: 40	3 (7,5%)	2 (5%)
Mouchet-Camey: 23	– manuale: 21	1 (4,8%)	–
		4,3%	

	– meccanica: 2	–	–
Sweet-Allen: 5	– manuale: 3	1	–
	– meccanica: 2	–	–
Nakayama-Barraya: 2	– manuale: 1	–	–
	– meccanica: 1	–	–
Esofago-duodeno: 2		–	1
TOTALE: 198		14 (7,1%)	9 (4,5%)

Allo scopo di verificare le condizioni fisiopatologiche conseguenti alla gastrectomia totale, abbiamo sottoposto una serie dei nostri pazienti ad un protocollo di studio comprendente:

- esame clinico-anamnestico finalizzato a determinare l'incidenza dei vari sintomi della sindrome da agastria;
- esame endoscopico e biptico;
- H2 Breath test al lattulosio, allo scopo di valutare l'esistenza di una sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue;
- determinazione quantitativa dei grassi fecali e del carotene sierico, per lo studio del malassorbimento dei lipidi da insufficienza pancreatica relativa;
- scintigrafia epatica con drenaggio biliare con gamma camera per lo studio del reflusso dei secreti bilio-pancreatici in esofago.

Tutti i pazienti erano stati operati da almeno 1 anno e non mostravano segni di ripresa di malattia.

Dei 41 pazienti sottoposti ad indagine clinico-anamnestica, 17 erano stato ricostruiti con la tecnica di Moricca, 8 con la Mouchet-Camey, 13 con la Roux-Orr e 3 con la Sweet-Allen. I pazienti operati con la tecnica di Moricca raggiunsero mediamente l'85% del peso preoperatorio (considerato come peso abituale) con un minimo del 67 ed un massimo del 130 %, mentre i pazienti operati con le tecniche Mouchet-Camey, Roux e Sweet-Allen mostrarono dei valori percentuali medi rispettivamente dell' 82, 81 e 70 %.

La capacità alimentare fu buona o ottima nel 90% dei pazienti ricostruiti secondo Moricca e rispettivamente nell' 85, 70 e 33% dei pazienti ricostruiti secondo Mouchet-Camey, Roux-Orr e Sweet Allen.

La dumping syndrome si manifestò in maniera significativa soltanto in 4 pazienti operati con la tecnica di Roux-Orr, così come la diarrea assunse significato clinico solo nei pazienti con transito duodenale escluso.

La piroisi retrosternale era presente in più della metà dei pazienti operati secondo Moricca, nel 50% di quelli con ansa interposta, nel 30% dei pazienti con Roux-Orr e in tutti e 3 i pazienti con ansa ad omega: analogamente il rigurgito biliare era clinicamente evidente nella metà dei pazienti operati secondo Moricca ed in tutti quelli con ansa ad omega. La disfagia si manifestò soprattutto nei soggetti con ansa ad omega (2 su 3) mentre l'astenia fu in qualche modo sempre presente, anche se in maniera diversa nelle varie ricostruzioni.

La ripresa delle abituali attività fu presente (solo in alcuni incompleta) in tutti i pazienti ricostruiti secondo Moricca, nell'80 % dei pazienti ricostruiti secondo Mouchet-Camey, nella metà dei pazienti con Roux-Orr ed in nessuno dei pazienti ricostruiti secondo Sweet-Allen.

Il performance status fu significativamente migliore nelle Moricca rispetto alle Mouchet-Camey e alle Roux: decisamente scadente il quadro complessivo offerto dai 3 pazienti operati con ansa ad omega.

I principali esami ematochimici non mostrarono differenze significative tra le varie tecniche esaminate.

Lo H2 Breath test al lattulosio eseguito per documentare la presenza di un'eventuale sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue è stato eseguito in 10 pazienti e non ha mostrato differenze significative tra le varie tecniche testate.

La determinazione quantitativa dei grassi fecali ed il livello del carotene sierico, indice entrambi di malassorbimento per i lipidi, furono rilevati in 22 pazienti che diedero il loro assenso ed il cui peso corporeo risultava inferiore di almeno il 10% nei confronti del peso preoperatorio considerato come peso abituale.

Dei 17 pazienti operati con la tecnica di Moricca presi in esame, soltanto 11 mostrarono un dimagrimento maggiore o uguale al peso preoperatorio (Tab. 2); in tutti si rilevò presenza di steatorrea, anche se non grave e che tendeva in qualche misura a migliorare nel tempo, come dimostrato da 2 pazienti in cui i controlli furono ripetuti a distanza. Per contro i valori della carotenemia si attestarono nel range della normalità con valori anche alti in alcuni casi.

Tabella 2 - Gastrectomia totale. Valutazione del malassorbimento per i lipidi nella ricostruzione sec. Moricca (11 casi).

<i>peso attuale %</i>	<i>steatorrea</i>	<i>carotenemia</i>
<i>peso pre-op.</i>	<i>VM < 8 g 24 h</i>	<i>VN 50-250 µ/dl</i>
89	15.6	80
83	15.7	70
91	15.8	70
73 (70)	14.5 (19.4)	80 (80)
74	12.8	170
93	14.4	80
67	13.0	70
78	16.0	70
69	14.4	100
78 (69)	18.2 (19.0)	70 (70)
75	10.6	90
79	14.5	86.4

Otto pazienti portatori di ricostruzione sec. Roux furono esaminati con questa metodica (Tab. 3): la steatorrea si rivelò presente mediamente nella stessa misura che nei casi precedenti e cioè in forma non grave. La differenza tra le due tecniche fu però avvertibile nei valori del carotene sierico che si attestò ai limiti inferiori della norma, a livelli decisamente più bassi di quanto non fosse dato rilevare con i pazienti operati secondo la tecnica di Moricca.

Tabella 3 - Gastrectomia totale. Valutazione del malassorbimento per i lipidi nella ricostruzione sec. Roux-Orr (8 casi).

<i>peso attuale %</i>	<i>steatorrea</i>	<i>carotenemia</i>
<i>peso pre-op.</i>	<i>VM < 8 g 24 h</i>	<i>VN 50-250 µ/dl</i>
87	10.4	50
90	18.4	40
91	11.2	50
88	18	48
66	18	48
68	12.8	60
70	13.6	60
90	13.8	70
81	13.6	53.5

La controprova fu offerta dai 3 pazienti degli 8 ricostruiti secondo la tecnica di Mouchet-Camey e presi in considerazione per questo studio (Tab. 4): la steatorrea risultò presente in forma lieve in tutti e tre i pazienti ma, analogamente a quanto rilevato per la ricostruzione secondo Moricca, il livello del carotene sierico si attestò nel range della assoluta normalità, con tendenza al miglioramento in uno dei pazienti in cui l'esame fu ripetuto a distanza di tempo. Se quindi in tutti i pazienti con calo ponderale superiore al 10% la steatorrea era in qualche modo presente, seppure in forma non grave, ci è sembrato di grande interesse il riscontro di valori alti di carotene sierico in tutti i pazienti con il duodeno inserito nel circuito digestivo (Moricca, Mouchet-Camey), mentre i pazienti in cui il duodeno era stato bypassato (Roux-Orr) presentavano valori di carotenemia bassi o ai limiti inferiori della norma.

Tabella 4 - Gastrectomia totale. Valutazione del malassorbimento per i lipidi nella ricostruzione sec. Mouchet-Camey (3 casi).

<i>peso attuale %</i>	<i>steatorrea</i>	<i>carotenemia</i>
<i>peso pre-op.</i>	<i>VM < 8 g 24 h</i>	<i>VN 50-250 µ/dl</i>
83	10.4	90
89	16	70
83 (85)	10.6 (15)	90 (67)
85	12.3	83.3

La scintigrafia epatica con drenaggio biliare (33) fu eseguita in 12 pazienti: nei 4 casi portatori di ricostruzione secondo Roux non è stato evidenziato alcun reflusso in esofago, mentre nei due casi di Mouchet-Camey la bile marcata è risalita lungo l'ansa interposta senza peraltro mai arrivare ad inondare l'esofago. Nei 6 casi portatori di ricostruzione secondo Moricca abbiamo ottenuto risultati funzionalmente sovrapponibili ad entrambe le tecniche di cui sopra: 4 pazienti infatti hanno mostrato un comportamento simile alla Roux-Orr, il deflusso biliare cioè si è incanalato verso il duodeno ed il pacchetto intestinale senza mai risalire verso l'alto, mentre i rimanenti 2 pazienti hanno manifestato un chiaro reflusso nell'ansa antiperistaltica, a cui è seguito però un immediato deflusso del bolo marcato lungo l'ansa isoperistaltica verso il basso, senza manifesta inondazione dell'esofago.

CONCLUSIONI

La malnutrizione del paziente sottoposto a gastrectomia totale è dovuta in buona parte alla sindrome da ingestione inadeguata: la nostra ricerca tuttavia ha messo in evidenza in molti casi una sindrome da malassorbimento discreta da insufficienza pancreatica relativa, conseguente alla esclusione del duodeno dal circuito alimentare.

La scelta della tecnica ricostruttiva si riconferma quindi elemento di grande importanza nel determinare la qualità di vita del paziente gastrectomizzato.

Da quanto sopra deriva la convinzione da noi maturata di reinserire il duodeno nel circuito alimentare in tutti i casi in cui sussista una buona aspettativa di vita, cioè nelle neoplasie al I e II stadio della Classificazione TNM—UICC, in soggetti a basso rischio ed in buone condizioni di nutrizione: per contro riserviamo la ricostruzione alla Roux alle gastrectomie totali di necessità, ai carcinomi sul moncone, ai soggetti ad alto rischio operatorio.

Le nostre preferenze vanno alla ricostruzione secondo Moricca, preferita alla Mouchet-Camey prediletta in passato, per la sua semplicità di esecuzione ed affidabilità data la sua assoluta sicurezza sul piano vascolare (37) e per come essa si presta in maniera ideale alla applicazione della suturatrice automatica circolare nella confezione della anastomosi esofago-digiunale.

Tutte queste considerazioni ricevono il conforto dei risultati funzionali a distanza che si sono rivelati, sul piano clinico e strumentale, i migliori in assoluto; il temuto reflusso di secreti bilio-pancreatici in esofago, legato alla disposizione antiperistaltica del segmento digiunale interposto tra esofago e duodeno, è risultato presente solo in una parte dei casi, nei quali tuttavia non ha mai dato luogo a stazionamento del secreto marcato in esofago, defluendo rapidamente per la via di fuga rappresentata dalla "via digiunale".

BIBLIOGRAFIA

- 1) Herfarth C, Schlag P, Buhl K.: *Surgical procedures for gastric substitution*. World J Surg. 11: 689, 1987.
- 2) Troidl H, Kusche J, Vestweber KH et al.: *Pouch versus esophagojejunostomy after total gastrectomy: a randomized clinical trial*. World J Surg 11:699, 1987.
- 3) Sonntag A, Schlag P, Herfarth CH.: *Sequential scintigraphy after total gastrectomy and gastric replacement*. Scand J Gastroent 16(suppl. 67):183, 1981.
- 4) Auguste LJ, Mavor E, Citrin P et al.: *Nutritional effects of postgastrectomy reconstructions*. Am J Surg 150:537, 1985.
- 5) Bradley III EL, Isaacs J, Hersh T et al.: *Nutritional Consequences of Total gastrectomy*. Ann Surg 182:415, 1975.
- 6) Zelnick R, Auguste LJ, Wise L.: *Nutritional effects of postgastrectomy reconstruction: a clinical evaluation*. J Surg Oncol 40:219, 1989.
- 7) Mazzeo F, Mozzillo N, Formato A: *Fisiopatologia dell'assorbimento intestinale dopo gastrectomia totale: Longmire versus Roux*. Min Chir 38:1677, 1983.
- 8) Mazzeo F, Mozzillo N, Formato A, Forestieri P.: *Fisiopatologia della sindrome da agastria*. Giorn Chir 4:681, 1983.
- 9) Mazzeo F, Forestieri P. *La gastrectomia totale*. Arch Atti 87° Congr SIC, Milano, Masson Italia Ed., 1985.
- 10) Mazzeo F, Forestieri P, Formisano C, Meucci E. *Modalità ricostruttive dopo gastrectomia totale*. Ann Ital Chir 60:489, 1989.
- 11) Mazzeo F, Forestieri P. *I tumori dello stomaco*. Napoli, SES, 1989.
- 12) Buhl K, Lehnert T, Schlag P, Herfarth C. *Reconstruction after Gastrectomy and Quality of Life*. World J Surg 19:558, 1995.
- 13) Nakane Y, Okumura S, Akehira K et al. *Jejunal Pouch Reconstruction After Total Gastrectomy for Cancer*. Ann Surg 222(1):27, 1995.
- 14) Adams JF. *The clinical and metabolic consequences of total gastrectomy (III). Notes on metabolic functions, deficiency states, changes in intestinal histology and radiology*. Scand J Gastroenterol 3:152, 1968.
- 15) Moreno AH. *Studies on nutrition and other disturbances following operations for cancer of the stomach*. Ann Surg 144:779, 1956.
- 16) Miholic J, Meyer HJ, Kotzerke J et al. *Emptying of the gastric substitute after total gastrectomy. Jejunal interposition versus Roux-Y esophagojejunostomy*. Ann Surg 210:165, 1989.
- 17) Landi E, Fianchini A, Landa L et al. *The interposed jejunal loop following total gastrectomy: functional results*. It J Surg Sci 2:227, 1981.
- 18) Landi E, Fianchini A, Maniscalco L et al. *Esofagodiunoduodenoplastica versus esofagodiunostomia ad Y dopo gastrectomia totale*. Il Policlinico Sez Chir 90:666, 1983.
- 19) Pellegrini CA, Deveney CW, Patti MG et al. *Intestinal transit of food after total gastrectomy and roux- Y esophajejunostomy*. Am J Surg 151:117, 1986.
- 20) Guerrero C, Malin L, De Grandis F et al. *Studio istochimico ed ultrastrutturale dell'epitelio della mucosa dell'ansa digiunale interposta nella gastrectomia totale*. Chir Gastroenterol 13:356, 1979.
- 21) Doglietto GB, Bellantone R, Negro F et al. *Il cancro gastrico. la ricostruzione della via digestiva dopo gastrectomia totale*. Controversie in chirurgia oncologica. La Casa del Libro Ed., 1984.
- 22) Andreoli F, Pernice LM, Incenito A et al. *Studio comparativo tra increzione gastrica antrale e duodenodigiunale*. Chir Pat Sper 27(4):338, 1979.
- 23) Bradley III EL. *Sindromi post-chirurgiche in gastroenterologia*. Lo Stomaco. Parte III. Roma, Il Pensiero Scientifico Ed., 1979.
- 24) Olbe L, Lundell L. *Intestinal function after total gastrectomy and possible consequences of gastric replacement*. World J Surg 11:713, 1987.
- 25) Armbrrecht U, Lundell L, Stockbruegger R. *Nutrient malassimilation after total gastrectomy and possible intervention*. Digestion 37(suppl 1):56, 1987.
- 26) Armbrrecht U, Lundell L, Lindstedt G., Stockbruegger RW. *Causes of malabsorption after total gastrectomy with Roux-en-y reconstruction*. Acta Chir Scand 154:37, 1988.
- 27) Lundh G. *Intestinal digestion and absorption after gastrectomy*. Acta Chir Scand 231(1):51, 1958.
- 28) Bradley III EL, Isaacs T, Del Mazo J et al. *Pathology and significance of malabsorption after Roux-en-Y reconstruction*. Surgery 81:684, 1977.
- 29) Nishiwaki H, Sarake K, Kitamura T et al. *Postprandial plasma secretin response in patients following gastrectomy*. Surg Gynecol Obstet 156:69, 1983.
- 30) Sarake K, Nishiwaki H, Uumeyama K: *Comparative studies of plasma secretion response after reconstructive surgery of the stomach and pancreas*. Ann Surg 201:447, 1985.
- 31) Ribotta G. *La gastrectomia totale*. Arch Atti 81° Congresso SIC, Milano, Masson Italia Ed., 1979.

- 32) Pescio G, Cesaro A, Maturanza M et al. *Metodiche di valutazione morfofunzionale nei vari tipi di ricostruzione dopo gastrectomia totale*. Arch Atti 92° Congresso SIC, Roma, Luigi Pozzi Ed., 1990.
- 33) Garofalo A, Torresi MV, Morucci P et al. *Metodi di ricostruzione della via alimentare dopo gastrectomia totale: risultati funzionali a distanza con le tecniche con e senza ripristino del transito duodenale*. Chir Gen VII:355, 1986.
- 34) Guerrera C, Prandini N, Fabi P et al. *Funzionalità delle esofagodiunostomia ad "omega" dopo gastrectomia totale*. Giorn Chir 9(12):857, 1988.
- 35) Garofalo A. *La ricostruzione dopo gastrectomia totale. Il problema del malassorbimento e la sua valutazione*. Arch Atti 92° Congresso SIC, Roma, Luigi Pozzi Ed., 1990.
- 36) Moricca F. *L'esofago-digiuno-duodenoplastica antiperistaltica dopo gastrectomia totale*. Min Chir 30:516, 1975.
- 37) Garofalo A, Santoro E. *Double circuit esophagojejunoduodenal plasty in reconstruction of the alimentary tract after total gastrectomy*. Surg Gynecol Obstet 161:581, 1985.

CAPITOLO 14

GLI INTERVENTI PALLIATIVI

La chirurgia palliativa del carcinoma gastrico si prefigge come scopi primari la regressione dei sintomi, il miglioramento della qualità della vita, l'allungamento di una confortevole sopravvivenza, il non essere la causa di diffusione ulteriore o di progressione di malattia, il non comportare morbilità e mortalità operatorie troppo elevate.

In aggiunta l'intervento dovrebbe essere in grado di assicurare l'alimentazione orale, ridurre il dolore, asportare la maggior parte possibile di tessuto neoplastico.

Sebbene queste condizioni possano a volte sembrare contraddittorie, si ritiene di primaria importanza adattare il trattamento al paziente allo scopo di ottenere per lui il massimo beneficio; è importante ricordare che un intervento palliativo è diverso da un intervento curativo, e che di conseguenza esso dovrebbe in primo luogo non peggiorare la situazione.

Due fattori sono talvolta trascurati: 1) non si può palliare un paziente asintomatico; 2) anche dopo l'effettiva palliazione, il paziente dovrà ancora affrontare un periodo di malattia terminale prima dell'obitus; di conseguenza l'intervento dovrebbe essere in grado di assicurargli una ragionevole durata di vita residua di buona qualità.

Il rapporto costo-beneficio deve essere valutato con attenzione, rapportando sintomi preesistenti o imminenti con la morbilità e mortalità operatoria e con i sintomi postoperatori.

Tutti questi fattori non sono facilmente quantificabili nel caso individuale, ma la palliazione sintomatica dovrebbe essere ottenuta per almeno 6 mesi per essere giudicata soddisfacente, se si considera che un intervento di chirurgia maggiore è seguito da almeno due mesi di notevole debilitazione.

Quasi tutti gli studi mostrano che soltanto la resezione della neoplasia dà qualche possibilità di prolungamento della sopravvivenza con buona qualità della vita (1, 2, 3, 4, 5); gli interventi palliativi di tipo conservativo non sembrano offrire alcun vantaggio rispetto ad un atteggiamento astensionistico.

Sintomi suscettibili di palliazione

È importante sottolineare ancora che il paziente asintomatico non può essere sottoposto a terapia palliativa; ne consegue che, per intraprendere questo tipo di chirurgia deve sussistere l'imminenza del verificarsi di sintomi significativi.

Dolore. Può essere di tipo ostruttivo, di tipo ulceroso, di tipo mialgico in regione dorsale.

Il dolore ostruttivo è associato a stenosi pilorica, ed è più frequente nei pazienti più giovani nei quali può essere confuso con una colica intestinale.

Il dolore tipo ulcera spesso regredisce con terapia medica e scompare con la resezione.

Il dolore dorsale di tipo mialgico indica di solito l'infiltrazione della parete addominale posteriore o del pancreas e, come tale, non si beneficia della chirurgia, quando questa è possibile.

Vomito. È un sintomo molto penoso ed è una chiara indicazione alla palliazione quando è associato a stenosi pilorica. Qualche volta si osserva in assenza di ostruzione organica, in associazione a reflusso esofageo quando l'infiltrazione neoplastica distrugge la competenza dello sfintere cardiaco; in questi casi non sempre la chirurgia si dimostra efficace.

Disfagia. Altro sintomo molto mal sopportabile, anche se non così invalidante come nel carcinoma dell'esofago, rappresenta spesso una chiara indicazione alla chirurgia palliativa in quanto espressione di tumori cardiaci avanzati o di vaste neoplasie gastriche.

Emorragia franca. Non è frequente nel cancro dello stomaco, ma va per lo più trattata con terapia chirurgica.

Valutazione del paziente

Il paziente necessita di un'attenta valutazione dei sintomi allo scopo di stabilire la corretta indicazione all'intervento, e di un'altrettanto precisa valutazione del suo stato generale, delle condizioni di nutrizione e sanguificazione, della funzione cardiaca, respiratoria, epatica e renale.

L'uso degli staplers, della NPT e dell'antibioticoterapia peroperatoria consente oggi una operabilità assai più alta di qualche anno fa con una corrispondente diminuzione della mortalità operatoria (6).

Valutazione della neoplasia

La valutazione è preoperatoria ed intraoperatoria, e deve dare risposte a quattro alternative:

- 1) laparotomia sì - laparotomia no;
- 2) intervento curativo - intervento palliativo;
- 3) intervento palliativo resettivo - intervento palliativo conservativo;
- 4) intervento palliativo conservativo o semplice laparotomia esplorativa.

Le risposte alle prime due domande dovrebbero essere date, per quanto possibile, prima dell'intervento.

a) Valutazione preoperatoria

Avviene attraverso i consueti metodi di diagnosi clinica e strumentale già descritti nel cap. 5 e coadiuvati dalla laparoscopia, che è in grado di dare con maggiore accuratezza della TAC la diagnosi di carcinosi peritoneale, anche mediante esame citologico del liquido di lavaggio. A questo punto può essere già presa una decisione sull'opportunità della laparotomia e spesso anche sull'indirizzo curativo o palliativo dell'intervento chirurgico.

Se non c'è evidenza di carcinosi e di metastasi a distanza si procede a minilaparotomia con esplorazione dell'addome e successivamente a laparotomia in caso di reseccabilità del tumore.

Sulla base della valutazione preoperatoria, il paziente può essere collocato in uno dei seguenti gruppi:

1) *Malattia metastatica avanzata*. Metastasi peritoneali diffuse con ascite o metastasi epatiche multiple. Controindicazione a qualsiasi tipo di chirurgia.

2) *Malattia metastatica modesta*. Metastasi epatiche in modesta quantità, carcinosi peritoneale locoregionale limitata, tumore di Krukenberg in assenza di altre diffusionsi. La laparotomia è indicata per i pazienti sintomatici, ma può essere non indicata per gli asintomatici. La diffusione locale, specie nel lobo epatico sinistro, non esclude la resezione curativa.

3) *Malattia metastatica non evidente*. L'operabilità può essere stabilita solo con la laparotomia; sia la TAC che la laparoscopia non sono ancora in grado di stabilire con certezza la reseccabilità del tumore primitivo.

b) Valutazione per-operatoria della reseccabilità a scopo palliativo.

La valutazione della reseccabilità va eseguita con metodo, valutando l'esofago, il duodeno, la regione del tripode, i linfonodi delle stazioni di III e IV livello.

Esofago. L'interessamento esteso dell'esofago o dei linfonodi paraesofagei, palpato con la punta del dito attraverso lo hiatus, rende poco credibile una palliazione chirurgica. Il margine superiore del tumore dovrebbe essere attentamente valutato: in caso di margine netto e vegetante, la linea di sezione può cadere 3-4 cm più in alto; in caso di margine infiltrante e indefinito, può essere necessario anche il ricorso alla toracotomia, previo esame istologico estemporaneo della trancia di sezione esofagea, allo scopo di effettuare l'anastomosi su tessuto sicuramente sano.

Duodeno. La valutazione del duodeno riguarda esclusivamente la sicurezza del suo affondamento.

Tripode Celiaco. Da valutare prima di compiere gesti senza ritorno; la linfadenopatia in questa zona può essere inestirpabile, con infiltrazione posteriore causa di dolore che non si gioverà della palliazione.

In conclusione, la valutazione finale di un paziente prende in considerazione i sintomi, le condizioni generali, l'estensione delle metastasi, e quella del tumore primitivo. Se il risultato della valutazione di tutti questi fattori è compatibile con la resezione palliativa, si procederà se i sintomi del paziente lo richiedono. In assenza di sintomi, la citologia peritoneale e l'esame estemporaneo dei linfonodi di IV livello possono essere di aiuto in quanto, in caso di positività di uno di questi, ci si trova di fronte a malattia metastatica avanzata, con aspettativa di vita piuttosto breve.

TIPI DI INTERVENTO

Ne vengono individuati due tipi principali :

a) la palliazione in senso stretto, da applicarsi in tutte le situazioni in cui la chirurgia curativa non trova più spazio o dove comunque non ha senso dato lo stadio avanzato del tumore (T4 o M1). L'obiettivo di un intervento palliativo in questi casi è quello di eliminare o ridurre i sintomi, quali disfagia, vomito emorragico e dolore risultante da ostruzione (stenosi pilorica) o infiltrazione neoplastica. Rientrano in questa categoria anche gli interventi d'urgenza dovuti a profuse emorragie o a perforazioni.

b) la palliazione in senso oncologico. L'obiettivo chirurgico che ci si era preposti non è perseguibile: l'intervento, impostato come curativo, si converte in palliativo poiché residui di tessuto neoplastico microscopici o macroscopici rimangono nella zona operatoria e non sono ulteriormente asportabili.

Si possono distinguere :

- gli interventi palliativi resettivi: gastrectomia totale, gastrectomie parziali distali o prossimali.

- gli interventi palliativi conservativi: gastroenteroanastomosi, by-pass con esclusione antrale sec Devine, intubazioni

Interventi Palliativi Resettivi

Gli interventi resettivi sono stati considerati palliativi nel 30% dei casi in Giappone ed in Germania, nel 35% in Italia (vedi Parte IV). Molti studi mostrano che la resezione della massa neoplastica in pazienti con cancro di stomaco localmente avanzati offre la forma migliore di palliazione e di miglioramento della sopravvivenza (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9); Viste riporta per il Norwegian Stomach Cancer Trial (10) una morbilità del 31.3% ed una mortalità del 9.2% che non presentano differenze statisticamente significative se paragonate ai risultati immediati delle resezioni curative.

Inoltre i vari tipi di resezione erano associati con approssimativamente lo stesso rischio di mortalità, nell'ordine dell'11-18%. I pazienti resecati presentarono una mediana di sopravvivenza più lunga ed una sopravvivenza a due anni più alta di quelli sottoposti a chirurgia resettiva.

In uno studio di Srivastava (11) su 110 pazienti trattati con chirurgia palliativa, si ottenne con la resezione gastrica distale una significativa diminuzione del dolore nel 75% dei casi e della nausea e vomito nel 46%; nei pazienti trattati con resezione prossimale o totale, la palliazione del dolore fu ottenuta nel 33 % dei casi, mentre risultò inefficace per la nausea ed il vomito. Questi interventi si rivelarono efficaci nell'attenuare la disfagia nella metà dei pazienti trattati, mentre altrettanti si giovavano della resezione distale per il miglioramento del dimagrimento e dell'anemia.

Gastrectomia totale. Causa la brevità della piccola curva, questo intervento è il più comune nella chirurgia palliativa di neoplasie che non siano a carico dell'antro gastrico. La via addominale è auspicabile, ove possibile, nei cancro medio-gastrici: le complicanze respiratorie infatti costituiscono un fattore di grande importanza nella morbilità e mortalità postoperatoria, in pazienti anziani e con insufficienza respiratoria di base.

La dissezione chirurgica può comprendere l'omento, la milza e la coda del pancreas; secondo Srivastava (11) questo allargamento non comporta allungamento dei tempi operatori né aumento della morbi-mortalità postoperatoria, mentre dà il vantaggio di un maggiore debulking soprattutto a carico delle strutture retroperitoneali, allontanando così la possibile insorgenza del dolore dorsale.

La dissezione duodenale spinta non offre alcun vantaggio, poiché la diffusione linfatica peripilorica è molto precoce; è sufficiente di solito la mobilitazione del duodeno che renda agevole un'affondamento sicuro.

Le stesse considerazioni non valgono per l'esofago, poiché se residuano cellule neoplastiche sulla trancia di sezione, la recidiva si svilupperà rapidamente sull'anastomosi con perdita degli effetti della palliazione. L'esofago può essere mobilizzato attraverso lo hiatus e, previa sezione dei nervi vaghi, attratto in addome anche per 10 cm. Se il tumore è vegetante e presenta un margine superiore ben definito, una resezione portata 3-4 cm a monte sarà sufficiente; al contrario, se il margine della neoplasia è indefinito e la parete esofagea ispessita, è preferibile affidarsi ad un esame istologico estemporaneo della trancia di sezione. In caso di positività è d'obbligo, anche in pazienti con neoplasia in stato avanzato, allargare il campo operatorio con una toracotomia che possa consentire un'anastomosi più alta. Naturalmente ogni sforzo dovrebbe essere compiuto nella definizione preoperatoria della neoplasia per evitare che questo accada.

La mortalità operatoria della gastrectomia totale palliativa è alta, variando dall'11,9% al 37% (1, 4, 6, 8, 12, 13). L'intervento è associato con un alto rischio di complicanze operatorie come la broncopolmonite nel 38%, le deiscenze anastomotiche nel 20% e le sepsi intraaddominali nel 15%.

La disfagia viene risolta nella gran parte dei pazienti. Boddie (8) riporta una discreta palliazione dei sintomi nell'85% dei casi.

In alcuni pazienti tuttavia la Gastrectomia Totale non migliora la qualità della vita, l'appetito rimane scarso ed insorgono perdita di peso e deficit nutrizionali.

Soltanto il 50% dei pazienti con GT palliativa ottiene una accettabile qualità della vita e questo dipende largamente dalla rapidità di crescita della recidiva.

Gastrectomia parziale distale. Si preferisce di solito ricorrere ad una ricostruzione sec. BII o Reickel-Polya poiché neoplasie avanzate presentano frequentemente diffusione linfatica periduodenale e rischio di recidiva con ostruzione di una eventuale anastomosi gastroduodenale. Per gli stessi motivi si preferisce di solito ricorrere ad una anastomosi antecolica.

La mortalità operatoria varia da 3.3 a 23.7% (1, 3, 4, 6, 12, 13). Questa mortalità è più alta di quella relativa allo stesso intervento eseguito a scopo curativo (6), probabilmente a causa delle condizioni generali scadute di questi pazienti con malattia avanzata.

La gran parte dei pazienti ottiene un significativo miglioramento dei sintomi da ostruzione quali dolore, nausea, vomito, malessere.

Gastrectomia parziale prossimale. La mortalità operatoria è alta (27-29%) (12, 14). La palliazione è buona per quanto riguarda la disfagia, i disturbi gastrontestinali sembrano essere meno marcati di quanto non accada con la GT, anche se espone ad un importante reflusso esofageo con esofagite.

Interventi palliativi conservativi (non resettivi)

Gastroenteroanastomosi. Questo intervento è consigliato per i carcinomi ostruenti dell'antro nei quali una resezione non sia possibile. In questi casi è importante che la gastroenteroanastomosi sia alta sulla parete gastrica per evitare una precoce ostruzione da progressione neoplastica. D'altra parte una gastroenterostomia alta spesso non drena a sufficienza, e in questi casi la palliazione del vomito può non essere soddisfacente come sperato. La gastroenterostomia sulla parete posteriore è da evitare a causa della frequente ostruzione da progressione neoplastica, mentre quella sulla parete anteriore a sua volta non assicura drenaggio sufficiente. La sede ideale dove confezionare l'anastomosi sembra essere la grande curva con sezione di alcuni vasi brevi (15).

La gastroenteroanastomosi è causa di un elevato numero di decessi post-operatori, la cui frequenza varia dal 16.8 al 36.7% (1, 3, 6, 8, 12). Questa mortalità così alta è senz'altro da attribuirsi alle scadenti condizioni di nutrizione ed alla immunodepressione proprie di pazienti con neoplasie in stadio molto avanzato. Inoltre, considerando che la maggior parte degli studi riportati in letteratura al riguardo non sono randomizzati, si deve attribuire parte della responsabilità degli scarsi risultati ottenuti alla selezione del campione operata dalle peggiori condizioni generali dei pazienti sottoposti a by-pass.

La gastroenteroanastomosi di solito non fornisce un'utile palliazione dei sintomi: il vomito ed il dolore sono attenuati in via solo temporanea, per ritornare rapidamente e progressivamente con l'infiltrazione della stomia da parte del tumore.

By-pass con esclusione antrale di Devine (16). Questo intervento consistente nell'affondamento dell'antro insieme con la neoplasia e nella anastomosi del corpo gastrico con la prima ansa digiunale, è stato ideato per la terapia dell'ulcera con duodeno difficile ed applicato in un secondo tempo alla terapia palliativa dei cancri antrali non reseccabili (17). I risultati non sono stati particolarmente brillanti, sebbene Maingot (17) ne abbia riportato 13 casi senza mortalità operatoria e con risultati funzionali migliori del semplice by-pass. In generale i risultati sono simili a quelli della gastroenteroanastomosi, tanto è vero che l'intervento viene raramente applicato essendogli preferita la gastroenteroanastomosi in alta percentuale di casi.

Intubazioni. La disfagia da neoplasie cardiaci stenosanti si può giovare del posizionamento endoscopico di una protesi (18), con palliazione buona.

Le complicanze della procedura sono la perforazione nel 9-11% dei casi (18, 19, 20), seguita da mediastinite spesso fatale, l'ostruzione della protesi da boli di cibo o da progressione neoplastica nell'8-11% dei casi (19, 20), il dislocamento della protesi nel 10% (19).

Sebbene l'intubazione endoscopica sia un metodo sufficientemente sicuro ed efficace nell'attenuare la disfagia, spesso l'applicazione della protesi non è agevole a causa del disassiamiento dell'esofago e la sua efficacia presto vanificata dalla progressione della neoplasia.

In pazienti non trattabili con manovre endoscopiche e non resecabili, l'intubazione chirurgica può essere tentata con l'apposizione di tubi di Celestin o di Mousseau-Barbin. Il tubo di Celestin dà una palliazione soddisfacente nella maggioranza dei pazienti trattati, che possono assumere dieta semiliquida e non soffrono ulteriormente la scialorrea persistente. La mortalità tuttavia è molto alta (30%) (21), le complicanze broncopolmonari assai frequenti.

Secondo Siewert (22) le opzioni terapeutiche in pazienti nei quali non sia possibile una resezione a scopo curativo sono:

1) Chemioterapia primaria preoperatoria, o neoadiuvante.

Questo tipo di approccio terapeutico richiede un'accurata valutazione del rischio: il paziente deve essere in grado di sostenere una chemioterapia con effetti tossici non indifferenti e successivamente un intervento chirurgico probabilmente allargato. Questo richiede un indice di Karnofsky superiore a 70, età inferiore a 70 anni, funzioni cardiopolmonare, renale, epatica adeguate.

Le risposte migliori si sono ottenute con neoplasie in fase localmente avanzata, mentre molto deludenti sono gli effetti sulle metastasi a distanza ed in particolare sulla carcinosi peritoneale: in questa ottica l'uso della laparoscopia nello staging preoperatorio diventa indispensabile in quanto in grado di escludere a priori questi pazienti dal trattamento.

Lo scopo della chemioterapia preoperatoria è quindi quello di ottenere un downstaging della neoplasia che possa consentire la sua resezione locale completa. La chemioterapia richiesta allo scopo è piuttosto aggressiva e non esente da rischi; tuttavia il rischio specifico associato alla chirurgia non risulta incrementato.

L'entità della risposta alla chemioterapia è difficile da stabilire anche intraoperatoriamente, poiché il tessuto neoplastico non è differenziabile dal tessuto cicatriziale indotto dai farmaci. La resezione chirurgica in pazienti che hanno avuto chemioterapia preoperatoria deve di conseguenza seguire gli stessi criteri di radicalità dei pazienti non previamente trattati, questo perché la prognosi del paziente è determinata dall'estensione della linfadenectomia anche dopo chemioterapia preoperatoria.

È stato a questo scopo somministrato il regime EAP in alcune esperienze tedesche (23, 24) con buoni risultati anche se conseguiti su serie di pazienti ancora troppo esigue per essere giudicati significativi.

2) Interventi di Debulking.

Lo scopo di questa chirurgia è quello di ridurre il più possibile la massa neoplastica nella speranza che il tumore residuo possa rispondere a chemioterapia sistemica.

Il vantaggio di questo tipo di interventi risiede nelle indicazioni più ampie rispetto a quelle della chemioterapia preoperatoria; non sono infatti, ad esempio, previsti limiti di età.

Il trial tedesco dimostra che questa chirurgia presenta morbilità e mortalità accettabili: 17 e 8.7% per la gastrectomia subtotali, 25.9 e 5.9 per la totale, 38.8 e 6% per le gastrectomie totali allargate (vedi Parte IV).

Ciononostante bisogna tener presente che la morbilità complessiva per questa chirurgia è di circa il 30%, stando a significare che un paziente su tre mostrerà una complicanza maggiore, fatto non trascurabile se si considera che la aspettativa di vita è ridotta e che le complicanze operatorie allungano il ricovero ospedaliero.

Anche in questa chirurgia le procedure standardizzate danno risultati migliori, mentre le resezioni atipiche sono associate con incidenza di complicanze più elevata.

La linfadenectomia non ha naturalmente alcun senso, mentre è consigliabile evitare la resezione della coda del pancreas per l'elevata incidenza di complicanze che questa manovra comporta.

3) Trattamento delle complicanze.

Lo scopo di questi trattamenti è quello di trattare le complicanze acute senza tentare di ottenere riduzione di massa neoplastica. In pazienti con neoplasie sanguinanti può essere usata la fotocoagulazione laser o la scleroterapia endoscopica; i tumori cardiaci stenosanti possono essere trattati anch'essi con fotocoagulazione laser o con impianto di protesi. In linea di massima le ostruzioni del terzo prossimale dello stomaco non andrebbero trattate chirurgicamente, poiché gli interventi possono avere sviluppi imprevedibili.

In pazienti con ostruzioni distali la gastroenteroanastomosi è di giovamento, a patto che l'ostruzione sia completa pena il mancato funzionamento della stomia.

Un grosso problema è rappresentato dall'ileo dinamico da carcinosi peritoneale diffusa: in questi casi a prognosi molto sfavorevole, l'intervento chirurgico non è proponibile, a meno che non vi sia la stenosi di un'ansa isolata. La nutrizione parenterale totale attraverso cateteri totalmente impiantabili rappresenta l'ultima risorsa per questi pazienti.

CONCLUSIONI

Le decisioni terapeutiche in questi pazienti sono dunque difficili e debbono essere molto ponderate, avendo ben presente il bilancio rischio/beneficio in pazienti con aspettative di vita estremamente ridotte.

La resezione appare comunque l'unica opzione terapeutica valida, in grado di prolungare la sopravvivenza, di garantire buona qualità della vita, con morbidità e mortalità sovrapponibili a quella degli interventi eseguiti con finalità curativa (9).

Molti Autori (25, 26) sostengono che la resezione è sempre preferibile quando possibile, in quanto questa assicura una migliore palliazione; in realtà questa affermazione non è basata su criteri obbiettivi, in quanto la gran parte delle esperienze pubblicate è di tipo retrospettivo e mette a confronto i risultati ottenuti con resezioni palliative con quelli di pazienti sottoposti a by-pass o a LE senza considerare le condizioni generali del paziente o lo stadio della malattia.

Di grande importanza per la sopravvivenza è indubbiamente il carico neoplastico: Korenaga (27) riporta che pazienti con tre organi infiltrati dal tumore presentavano una mediana di sopravvivenza che era la metà di quelli con un solo organo interessato.

Più difficile è dimostrare l'efficacia superiore degli interventi resettivi su quelli non resettivi per quanto riguarda la qualità della vita. In effetti non sono disponibili dati scientificamente fondati centrati sulla qualità della vita: gli interventi resettivi non sembrano essere strettamente indispensabili nel sollievo dei sintomi secondo molti Autori (3,5) che hanno trovato una palliazione soddisfacente con la gastroenterostomia nell'80% dei pazienti.

La gastrectomia totale non è generalmente accettata nell'ottica della palliazione, dal momento che la sopravvivenza limitata e la scadente qualità della vita sono state considerate controindicazioni relative ad un intervento così esteso.

Di conseguenza esistono pareri discordi sulla opportunità di un intervento palliativo resettivo nelle neoplasie prossimali e diffuse a tutto il viscere.

Tuttavia Haugstvedt (9) e Saario (28) riportano mortalità e morbidità sovrapponibili a quelle di resezioni limitate, e concludono che la GT è un intervento relativamente sicuro anche a scopo palliativo.

Nei pazienti senza stenosi pilorica e con metastasi a distanza alcuni autori (9, 26) riportano qualche vantaggio nella sopravvivenza dei pazienti resecati: tuttavia rimane questionabile se una resezione più o meno estesa in grado di dare miglioramento della mediana di sopravvivenza di alcuni mesi sia in grado anche di assicurare una buona qualità della vita.

L'intubazione non è in grado di aumentare la sopravvivenza rispetto alla storia naturale della malattia in quello stadio (18, 19, 20).

La chirurgia non è in grado di migliorare la sopravvivenza in pazienti con carcinosi peritoneale, metastasi epatiche o interessamento linfonodale esteso; tuttavia una resezione palliativa dovrebbe essere tentata ogniqualvolta sia possibile in pazienti con carcinoma gastrico non suscettibile a resezione curativa, dal momento che sono stati dimostrati miglioramento della sopravvivenza sia a breve che a medio termine.

Nella complessa problematica degli interventi a finalità palliativa, rimangono ancora aperti alcuni interrogativi:

1) Pazienti con metastasi a distanza, diffusions linfonodali estese, tumori fissi in presenza di ascite, vanno sottoposti a resezione?

2) Il carico neoplastico influenza la sopravvivenza?

3) Esistono variabili legate all'esperienza del chirurgo?

4) La gastroenterostomia e l'intubazione sono effettivamente pratiche non meritevoli di applicazione, data la scarsa sopravvivenza e l'alta mortalità che questi interventi comportano?

5) I pazienti con cancro dello stomaco senza sintomi ostruttivi, che accusano dimagrimento, anoressia, disappetenza, malessere generale, si giovano della resezione?

6) La resezione palliativa migliora la qualità della vita?

Sono domande alle quali è necessario dare presto una risposta : non si deve infatti dimenticare che si tratta per lo più di pazienti con aspettativa di vita breve e che più di altri hanno bisogno soprattutto di una buona qualità della vita residua.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lawrence W, Mc Neer G: *The effectiveness of surgery for palliation of incurable gastric cancer*. Cancer 11:28, 1958.
- 2) Stern JI, Denman S, Elias EG, Didolkar M, Holyoke ED: *Evaluation of palliative resection in advanced carcinoma of the stomach*. Surgery 77(2):291, 1975.
- 3) Ekblom GA, Gleysteen JJ: *Gastric malignancy: resection for palliation*. Surgery 88(4):476, 1980.
- 4) Meijer S, De Bakker OJ, Hoitsma HF: *Palliative resection in gastric cancer*. J Surg. Oncol. 23:77, 1983.
- 5) ReMine WH: *Palliative operations for incurable gastric cancer*. World J Surg 3(6):721, 1979.
- 6) Inberg MV, Heikonen R, Rantakokko V, Viikari SG: *Surgical treatment of gastric carcinoma: A regional study of 2590 patients over a 27 year period*. Archives of Surgery 110:703, 1975.
- 7) Leinster SJ, Hughes LE: *The role of resection in advanced gastric carcinoma*. Clinics in Oncology 6:55, 1980.
- 8) Boddie AW, Mc Murtrey MG, Giacco JJ, Mc Bride CM: *Palliative total gastrectomy and oesophagogastric resection: a reevaluation*. Cancer 51:1195, 1983.
- 9) Haugstvedt T, Viste A, Eide EG, Soreide O and The Norwegian Stomach Cancer Trial: *The survival benefit of resection in patients with advanced stomach cancer: the Norwegian Multicenter Experience*. World J Surg 13:627, 1989.
- 10) Viste A, Haugstvedt T, Eide GE, Soreide O: *Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer*. Ann Surg 207:7, 1988.
- 11) Srivastava A, Hughes LE: *Role of palliative surgery in gastric cancer*. In "Cancer of the Stomach", Preece P, Cuschieri A, Wellwood JM Eds, Grune and Stratton London 1986, pp 189.
- 12) Dupont Jb, Lee JR, Buton GR, Cohn I: *Adenocarcinoma of the stomach: review of 1497 cases*. Cancer 41:941, 1978.
- 13) Gall FP, Hermanek P: *New aspects in the surgical treatment of gastric carcinoma: a comparative study of 1636 patients operated on between 1969 and 1982*. European Journal of Surgical Oncology 11:219, 1985.
- 14) Bertelsen S, Aasted A, Vejsted H: *Surgical treatment for malignant lesions of the distal part of the esophagus and the esophagogastric junction*. World Journal of Surgery 9:633, 1985.
- 15) Tanner NC: *The treatment of carcinoma of the stomach*. Annals of the Royal College of surgeons of England 17:102, 1955.
- 16) Devine GH: *Basic principles and supreme difficulties in gastric surgery*. SGO 40:1, 1925
- 17) Maingot R: *The surgical treatment of irremovable cancer of the pyloric segment of the stomach*. Ann Surg 104(2):161, 1936.
- 18) Atkinson M, Ferguson R, Ogilvie AL: *Management of malignant dysphagia by intubation at endoscopy*. J Royal Soc Med 72:894, 1979.
- 19) Bennett JR: *Intubation of gastro-esophageal malignancies: a survey of current practice in Britain*. Gut 22:336, 1980.
- 20) Rose JDR, Smith PM: *Fibre endoscopic insertion of palliative esophageal tubes with the Nottingham introducer*. J Royal Soc Med 76:266, 1983.
- 21) Saunders NR: *The Celestin tube in the palliation of carcinoma of the esophagus and cardia*. Br J Surg 66:419, 1979.
- 22) Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Fink U: *Palliative treatment from the surgical point of view*. In: "Gastric Cancer", Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E (Eds), Springer Verlag Tokyo, 1993, pp 378-91.
- 23) Wilke H, Preusser P, Fink U et al.: *Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin and cisplatin*. J Clin Oncol 7:1318, 1989.
- 24) Fink U, Stein HG, Schuhmacher C, Wilke HJ: *Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: update*. World J Surg 19:509, 1995.
- 25) Buchholtz TW, Welch CF, Malt RA: *Clinical correlates of resectability and survival in gastric carcinoma*. Ann surg 188:711, 1978.
- 26) Koga S, Kawaguchi H, Kishimoto H et al.: *Therapeutic significance of noncurative gastrectomy for gastric cancer with liver metastases*. Am J Surg 140:356, 1980.
- 27) Korenaga D, Okamura T, Baba H et al.: *Results of resection of gastric cancer extending to adjacent organs*. Br J Surg 75:12, 1988.
- 28) Saario I, Schroder T, Tolppanen EM, Lempinen M: *Total gastrectomy with esophagojejunostomy*. Am J Surg 151:244, 1986.

CAPITOLO 15

LA CHIRURGIA LAPAROSCOPICA

La chirurgia laparoscopica del cancro dello stomaco è nata pochi anni or sono insieme a quella di tutto l'apparato digerente, ma diversamente da quanto accade per alcuni organi (colon - retto) si è evoluta assai lentamente per problemi sia di ordine tecnico che di carattere oncologico, i quali condizionano le indicazioni, la fattibilità e la validità della metodica, suscitando in tutti i cultori della materia perplessità di difficile soluzione.

Il tentativo di realizzare una resezione mininvasiva dello stomaco neoplastico è nato soprattutto in coloro i quali posseggono una buona manualità laparoscopica e una lunga esperienza di chirurgia laparotomica del cancro gastrico: questa tendenza è stata accentuata dall'uso sempre più frequente della videolaparoscopia prelaparotomica di staging.

Nonostante i tentativi compiuti da scuole internazionali ampiamente accreditate di chirurgia mininvasiva ed esperte di chirurgia del cancro dello stomaco, la metodica non ha avuto la rapidità di diffusione che si registra per altri distretti dell'apparato digerente. Ne sia esempio la grande risposta in termini numerici che ha avuto nel nostro Paese l'istituzione del Registro Italiano di Chirurgia Mininvasiva del colon retto che, in soli quattro anni ha raccolto quasi 1000 interventi resettivi. Al contrario a tutt'oggi in Italia possono essere contati poco più di trenta tentativi di resezione gastrica subtotale o totale, ad opera delle Scuole di Chirurgia Laparoscopica più accreditate.

La prima resezione gastrica laparoscopica è stata eseguita nel 1992 da Goh (1), che ha aperto questo capitolo con una gastrectomia subtotale e ricostruzione sec. Billroth II intracorporea. La casistica internazionale è cresciuta assai lentamente e spesso con reports di resezioni parziali atipiche della parete gastrica sede di early cancers o di leiomiomi (2,3,4,5,6,7,8).

Per tali motivi, questa metodica deve essere considerata ancora nel pieno di uno studio di fattibilità.

Principi della chirurgia oncologica mininvasiva

Gli ultimi 5 anni hanno dimostrato che la patologia funzionale dello stomaco e del giunto esofago-cardiale sono suscettibili di un trattamento chirurgico mininvasivo anche resettivo.

Mentre i vantaggi di un approccio laparoscopico appaiono indubbi nei casi succitati, per quanto riguarda le neoplasie maligne esistono numerose riserve sulle indicazioni, la fattibilità e la radicalità della metodica.

I vantaggi offerti dalla chirurgia mininvasiva come il minor trauma, il minor dolore post-operatorio e l'indubbio risultato estetico, appaiono meno importanti nella chirurgia dello stomaco neoplastico dove la necessità di radicalità è assoluta e irrinunciabile perchè è la sola a determinare la sopravvivenza a distanza.

La ricerca di una riproducibilità laparoscopica di quanto sin qui ottenuto in un secolo di chirurgia ad addome aperto, è giustificato dal fatto che la chirurgia mininvasiva consente l'esecuzione di interventi tesi alla conservazione o al ripristino della funzione, con una minore compromissione dello stato generale e delle difese immunitarie.

Klostermann ha infatti dimostrato che i pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica conservano la reazione immunitaria ritardata dai test cutanei, così come il livello di interleuchina 6 e l'antigene HLA-DR monocitari, a differenza di quanto accade nei pazienti operati per via laparotomica.

Lo stato attuale della metodica è comunque fermo ad una domanda basilare e cioè se la resezione gastrica laparoscopica possa offrire le stesse garanzie oncologiche ottenibili con una corretta tecnica chirurgica ad addome aperto.

Ne consegue che l'intervento laparoscopico potrebbe essere considerato non radicale (sottostadiazione, inefficacia terapeutica, etc) e secondo alcuni rappresentare addirittura un evento jatrogeno di diffusione neoplastica: mentre questa seconda evenienza sembra incidere nella stessa piccola misura riscontrata nelle ampie casistiche nazionali ed internazionali di resezioni coliche (0,2% di recidive parietali di cancro del colon - Registro Sice) la radicalità appare in effetti di difficile realizzazione. Fermi restando i principi generali della laparoscopia oncologica che costituiscono i punti di forza della metodica (assenza di apertura dell'addome, chirurgia accurata, minore manipolazione), il tentativo di trattamento mininvasivo del cancro dello stomaco dovrebbe essere comunque limitato alle neoplasie al I o al IV stadio, deve garantire una linfettomia adeguata (almeno di I livello completa) che non può essere realizzata con "acrobazie di tecnica" che aumentano l'incidenza di complicanze.

Pneumoperitoneo, gasless e disseminazione neoplastica

La condizione caratteristica della chirurgia mininvasiva è la creazione di una camera di CO₂ tra la parete addominale e i visceri da operare.

Alcune delle critiche alla laparoscopia oncologica vengono mosse proprio al pneumoperitoneo ritenendosi che l'iperpressione endoaddominale possa rappresentare una causa di diffusione e di attecchimento peritoneale di cellule neoplastiche libere o rese tali dalle manovre mininvasive. Viene inoltre ipotizzato che ogni volta che si provoca una rapida desufflazione della CO₂, nidi cellulari neoplastici possono essere "scagliati" contro i tessuti circostanti i trocar e qui possono trovare un più facile impianto a seguito di modificazioni immunologiche locali (alterato rapporto linfociti T helper/T suppressor).

Per questi e altri simili ipotetici "punti deboli" del pneumoperitoneo, il ricorso alla tecnica di laparoscopia gasless con sospensione meccanica della parete addominale trova maggiori consensi. Oltre i presunti vantaggi oncologici, la chirurgia laparoscopica gas-less mediante una sospensione mirata della parete addominale e limitata alla zona dell'intervento, consente una più facile esecuzione di momenti difficili sia durante la fase demolitiva che ricostruttiva (creazione di borsa di tabacco, asportazione del pezzo, introduzione di dispositivi meccanici).

Stadiazione, Washing, Ecografia

La laparoscopia è dai più ritenuta essenziale nel completamento della stadiazione delle neoplasie (9). La metodica risulta assai utile nel cancro dello stomaco se eseguita preliminarmente all'atto laparotomico con l'intento di precisare nei casi dubbi il T delle lesioni localmente avanzate (T3 o T4), rivelare l'eventuale esistenza di piccole ripetizioni epatiche sottoglissoniane, spesso non visibili alla TAC o all'ecografia, ricercare una microcarcinosi peritoneale, omentale o della retrocavità degli epiploon, non dimostrabile con altri mezzi preoperatori.

Per quanto riguarda la valutazione dell'estensione intramurale della neoplasia, con la laparoscopia è possibile soltanto escludere o meno l'eventuale interessamento della sierosa gastrica, mentre essa non fornisce alcuna informazione sul grado di penetrazione parietale. Questi dati non hanno nessuna influenza sulla valutazione dell'operabilità e pertanto non sono ritenuti rilevanti. Di gran lunga più efficace a questo riguardo risulta l'ecoendoscopia (vedi Cap. 6).

Ben valutabile è invece l'infiltrazione di tessuti ed organi circostanti: già con la semplice ispezione si può evidenziare l'invasione della parete addominale, del fegato, del diaframma. Sollevando con uno strumento la faccia inferiore del fegato, è possibile escludere la sua eventuale invasione da parte della neoplasia.

L'infiltrazione del pancreas può essere meglio verificata attraverso l'apertura del legamento gastro-colico e l'ispezione della retrocavità degli epiploon: tale manovra, di facile esecuzione, risulta di fondamentale importanza specie nelle neoplasie del corpo e dell'antro ad estrinsecazione posteriore.

Ancora non ben chiarita è l'efficacia della laparoscopia nella valutazione dello stato linfonodale. Sebbene l'esplorazione laparoscopica permetta la visione diretta delle stazioni linfodali perigastriche, non è possibile ottenere un'accurata valutazione del parametro N data l'impossibilità di raggiungere le stazioni più profonde: a questo riguardo Watt (10) ha riportato un'incidenza di falsi negativi del 26%.

La possibilità di eseguire un prelievo biotico in presenza di linfadenopatia permette di ottenere dei dati importanti ai fini dell'operabilità.

Nel complesso, secondo O'Brien (11) la laparoscopia dimostra una sensibilità del 97%, una accuratezza del 99% ed una specificità del 95%, che sale al 100% se associata alla biopsia.

Hunerbein (12) ha riportato un cambiamento della stadiazione indotto dalla laparoscopia in più del 50% dei pazienti esaminati. Nella casistica di Kockerling (13), la laparoscopia ha permesso di evitare inutili laparotomie esplorative nel 40% dei casi.

Per quanto riguarda la carcinosi peritoneale, O'Brien (11) in uno studio comparativo eseguito su 110 pazienti con ADC esofago-gastrici, ha rilevato una sensibilità del 96% per la laparoscopia, contro il 21% della combinazione US-TC.

Lo staging può avvalersi della esecuzione di una ecografia laparoscopica del fegato assai più accurata di quella esterna, per l'esistenza di sonde al titanio zirconato di piombo (PZT), o al vinilidene fluoruro trifluoroetilene (PVDF-TrPE) ad alta frequenza (5-7.5 MHz) e quindi ad altissima risoluzione.

La metodica consente di rilevare lesioni epatiche non evidenziabili agli esami preoperatori, invisibili e non palpabili.

Infine durante questo tempo possono essere eseguiti prelievi biotici di linfonodi, di tessuti sospetti perigastrici, ma soprattutto può essere realizzato un washing peritoneale per esame citologico ed immunocitochimico atti a rilevare la presenza di cellule neoplastiche libere in peritoneo. Il liquido di lavaggio ottenuto in laparoscopia è di più facile lettura per il citologo perchè non contiene quasi affatto il sangue che inevitabilmente si versa in peritoneo all'atto della laparotomia.

Problemi della demolizione e tecnica

Gli interventi laparoscopici resettivi dello stomaco non sono ancora ben codificati per due ordini di motivi: il primo è rappresentato dalla obiettiva difficoltà tecnica di demolizione di un organo vascolarizzato da più peduncoli di non facile accesso e che richiedono posizioni ogni volta diverse del chirurgo, del paziente, dello strumentario e dei visceri, con il risultato di una indagnosità e laboriosità massima.

In secondo luogo per il cancro dello stomaco vi è la necessità di asportare tutte le stazioni linfonodali delle quali lo stomaco è tributario.

Nelle resezioni coliche la linfectomia si compie con la semplice asportazione del meso contenente solo uno o al massimo due peduncoli vascolari, disposto in maniera planare, bidimensionale rispetto all'operatore.

La linfectomia laparoscopica dello stomaco, invece, si compie con una dissezione di un maggior numero di assi artero-venosi, situati in distretti anatomici difficili, in uno spazio tridimensionale alla cui configurazione concorrono tessuti di pertinenza anche di altri organi (fegato, pancreas, milza, mesocolon).

Per quanto riguarda l'aspetto puramente tecnico, la demolizione dello stomaco, sia essa subtotale che totale, può essere realizzata con tre metodiche: pura (1, 14), assistita, che prevede l'esecuzione all'esterno del solo tempo ricostruttivo (2, 15) e mista, in cui la demolizione è effettuata con una visione contemporaneamente laparoscopica e diretta attraverso una minilaparotomia, adoperando sia strumenti laparoscopici che tradizionali (16).

La posizione dell'operatore varia a seconda delle preferenze del chirurgo e può comunque cambiare nel corso dell'intervento stesso qualora si renda necessario. Nei casi da noi eseguiti l'operatore si è posto alla sinistra del paziente con l'assistente che manovra l'ottica in mezzo alle gambe del paziente e un altro assistente a destra. In altri casi riportati, l'operatore si è posizionato tra gli arti inferiori del paziente, con il camera-driver alla sua sinistra e un altro assistente alla sua destra. Lo strumentista si troverà a destra dell'operatore.

Vengono in genere impiegati cinque trocar disposti in maniera diversa a seconda delle tecniche proposte. In genere, oltre al trocar sopraombelicale per l'ottica, si dispongono 2 o 3 trocar in ipocondrio sinistro e 2 o 1 in

ipocondrio destro epigastrio. Vengono di solito impiegate ottiche angolate a 30°. Il sospensore di parete addominale è introdotto in regione sopraombelicale, con le branche rivolte verso il pube.

Per quanto riguarda la *demolizione subtotale* l'intervento può essere sintetizzato in quattro tempi :

- 1) mobilizzazione dello stomaco;
- 2) mobilizzazione e sezione del duodeno;
- 3) linfectomia del tripode celiaco, dell'ilo epatico, dell'ilo splenico, del bordo pancreatico superiore;
- 4) sezione dello stomaco ed estrazione del pezzo.

Il primo tempo richiede il distacco colo-epiploico o in alternativa, ma solo nei casi in cui la natura e la sede della lesione lo consentono, il distacco del legamento gastro-epiploico.

Le difficoltà tecniche di questo tempo sono rappresentate dalla necessità di eseguire una dissezione esangue, ottenibile con la sezione dei vasi brevi chiusi tra clips: nei pazienti obesi la laboriosità è massima. Il distacco colo-epiploico richiede altrettanta meticolosità per evitare il rischio di perforare il colon trasverso. La liberazione della grande curva deve essere estesa a destra oltre il piloro e a sinistra sino ai primi vasi brevi.

Successivamente, alternando l'accesso retrogastro-duodenale a quello sottoepatico anteriore, si isola, si chiude con clips e si seziona l'arteria gastrica destra al ginocchio duodenale superiore.

La mobilizzazione e sezione del duodeno non presenta particolari problemi grazie all'uso di EndoGIA di lunghezza adeguata. A questo punto, il complesso antropiloro può essere sollevato, consentendo l'accesso al tripode celiaco e alle arterie epatica e splenica, lungo le quali può essere eseguita una linfectomia mediante strumenti da presa e forbici elettrificate. Il piccolo omento è sezionato ad alcuni cm di distanza dalla piccola curva per asportare i linfonodi in esso contenuti. Tutta la manovra richiede un tempo piuttosto lungo ed è in essa che si concretizza gran parte della radicalità oncologica. A linfectomia ultimata, l'arteria gastrica sinistra può essere chiusa e sezionata all'origine oppure lungo la piccola curva. Lo stomaco viene quindi resecato mediante più applicazioni di EndoGIA 60 introdotta dal trocar di sinistra, che transeziona semiverticalmente lo stomaco, dalla metà della grande curvatura alla piccola curva, tre-quattro centimetri al di sopra dell'angulus.

La porzione di stomaco resecato può essere estratta dall'addome dopo il tempo ricostruttivo, oppure immediatamente. In genere si preferisce prima ultimare la ricostruzione anche se l'estrazione immediata del pezzo consente di verificare l'adeguatezza dei margini di sezione e non compromette la prosecuzione dell'intervento se la minilaparotomia sottocostale sinistra verrà utilizzata per confezionare all'esterno l'anastomosi gastrodigiunale.

Il pezzo va comunque posto immediatamente in un sacchetto di polietilene e con esso portato all'esterno in maniera "protetta".

La *gastrectomia totale* ricalca i tempi della resezione subtotale nella mobilizzazione del viscere che però qui è estesa al cardias e non differisce per il tempo di chiusura e sezione del duodeno. La possibilità di eseguire una linfectomia D2 o addirittura D3 è tutt'ora oggetto di studi sperimentali.

La chiusura e sezione di tutti i peduncoli arteriosi può essere alternativamente realizzata con clips, con le laboriose legature o mediante le costose suturatrici meccaniche lineari a carica vascolare.

La preparazione dell'esofago distale è agevole in laparoscopia e può essere spinta in alto fino alla vena polmonare inferiore aprendo anteriormente lo jato diaframmatico; può essere cioè seguita la stessa via di accesso proposta da Pinotti (17). La legatura e la sezione dei vasi frenici perijatali può essere sostituita da una cauta e accurata coagulazione previa chiusura con clips.

La preparazione e sezione dei nervi vaghi è facile invece grazie alla magnificazione visiva.

La sezione dell'esofago rappresenta un problema perché va eseguita in funzione della successiva ricostruzione esofago-digiunale.

L'allestimento laparoscopico manuale di una borsa di tabacco è laborioso e ad alto rischio di imperfezione con il risultato di una anastomosi incompleta.

L'uso delle pinze a "rastrello" consente la facile realizzazione della borsa di tabacco, ma è possibile solo attraverso una minilaparotomia. La presenza del sospensore addominale permette questa particolarità di tecnica e facilita la ricostruzione.

Problemi della ricostruzione e tecnica

Analogamente a quanto avvenuto negli ultimi 30 anni durante i quali sono state proposte numerose tecniche ricostruttive dopo gastrectomia totale o parziale, è da attendersi che, risolti alcuni problemi tecnici, si osserverà una analoga proposizione di tecniche e modalità ricostruttive anche in laparoscopia.

Attualmente il chirurgo è costretto ad eseguire manovre complesse anche a causa della incompleta standardizzazione della procedura.

Per quanto riguarda la *gastrectomia subtotala* va subito detto che la ricostruzione sec. B I è quella più difficile e a più alto rischio di tenuta dovendo essere eseguita con sutura manuale. Questo è il motivo per cui compare molto poco nelle casistiche attuali. Il tipo di ricostruzione più adottato è gastrodigiunale latero-laterale che, a seconda delle modalità tecniche adottate può essere distinto in due gruppi principali: 1) anastomosi intracorporee meccaniche o manuali e 2) anastomosi extracorporee meccaniche, manuali o mediante Valtrac, come nella esperienza personale.

In genere viene realizzata una anastomosi gastrodigiunale latero-laterale, transmesocolica o antecolica mediante suturatrice meccanica EndoGIA introdotta dal trocar di sinistra. Per facilitarne l'esecuzione il moncone gastrico può essere sospeso alla parete addominale con due punti trasfissi percutanei ai margini della trancia di sezione come proposto da Ballesta-Lopez (18). Attraverso una gastrotomia sulla parete posteriore vicino alla grande curva e una enterotomia antimesenterica, può essere introdotta la GIA. La sutura a mano, anche nelle mani più esperte risulta assai lenta e a tenuta meno sicura. In genere le anastomosi meccaniche hanno un buon effetto emostatico, purtuttavia è possibile eseguire un controllo visivo mediante introduzione dell'ottica nello stomaco attraverso la gastrotomia.

In alternativa la ricostruzione può essere fatta all'esterno, da una minilaparotomia sottocostale sinistra, la stessa usata per estrarre il pezzo, purché lo stomaco sia stato resecato semiverticalmente in modo che l'estremo distale possa adeguatamente fuoriuscire dall'addome.

Per quanto riguarda la *gastrectomia totale*, la ricostruzione più usata è quella ad Y sec. Roux. L'anastomosi esofagea può essere ovviamente eseguita solo con tecnica intracorporea, ma per ora deve essere escluso il confezionamento manuale. L'unica possibilità è quella di una esofagodigiunosomia T-T o T-L (Roux-Orr) meccanica, con stapler circolare introdotto dalla minilaparotomia sottocostale sinistra impiegando il sollevatore di parete addominale.

In questo modo si riproduce un gesto chirurgico consueto, affidabile, seppure mediato da strumenti e controllato con una visione indiretta. Un momento assai delicato è l'annodamento e il serraggio attorno lo stapler delle borse di tabacco: stringere il nodo usando i portaghi laparoscopici può determinare una tensione insufficiente o eccessiva tale da rompere il filo. Solo una buona esperienza di suture intracorporee può far apprezzare la giusta tensione di annodamento.

L'anastomosi digiuno-digiunale al piede d'ansa può essere eseguita con tecnica intracorporea termino-lateralmente a mano, oppure latero-lateralmente con GIA 30 o infine extracorporea. Tutta la metodica descritta in queste poche righe è in realtà di realizzazione assai difficile e questo rende ragione della scarsità dei casi riportati in letteratura.

Casistica nazionale ed internazionale

La chirurgia laparoscopica italiana risulta senz'altro tra le più avanzate, ciononostante la resezione miniinvasiva dello stomaco per cancro, per quanto esposto in precedenza, è praticata da poche scuole.

Valga per tutte l'esperienza complessiva dei gruppi di Melotti, Basso, Croce che, unitamente a quella personale, registra 33 tentativi di procedure resettive laparoscopiche, realizzati nel periodo dal Luglio '92 al Dicembre '95, in tre anni e mezzo. Questo piccolo campione è costituito da 33 pazienti di età compresa tra 40 e 86 anni, 31 dei quali affetti da adenocarcinoma e 2 da neoplasie non epiteliali, per le quali è stata eseguita una resezione atipica della parete gastrica motivo per cui verranno escluse da questa analisi.

La procedura laparoscopica è stata ultimata in 23 casi; nei rimanenti 8 (26% = 8/31) si è resa necessaria la conversione ad addome aperto per difficoltà tecniche (7 casi) o per impossibilità di radicalità (1 caso). I 23 ADC, 3

del corpo e 20 antrali, resecati laparoscopicamente e non convertiti erano così stadiati: 10 allo stadio IA, 5 al IB, 4 al II, 2 al IIIA e 2 al IV.

Sono state eseguite 17 resezioni subtotali e 6 gastrectomie totali. Le prime sono state ricostruite con 15 anastomosi intracorporee (10 BII e 5 Roux) e 2 extracorporee con Valtrac. Le gastrectomie totali sono state ricostruite con Roux intracorporea in 2 casi e facilitata da una laparotomia mediana alta in 4 casi. La durata media degli interventi è stata di 5 ore e 20 minuti. La serie riportata fa registrare il 17% (4/23) di complicanze post-operatorie: due fistole duodenali, una perforazione colica ed un volvolo. La mortalità operatoria è stata dell'8,7% (2/23), dovuta a embolia polmonare e ictus cerebri. Per i pazienti non complicati, il decorso è stato buono e la dimissione è avvenuta in media in IX giornata (7-20).

Nel follow-up a breve termine non si sono registrate recidive neoplastiche sui trocar-sites o a livello della minilaparotomia.

La assoluta preliminarità degli studi, fa sì che alcuni centri di laparoscopia avanzata, pur avendo realizzato alcuni interventi, non hanno ancora pubblicato i propri dati ed è possibile che complessivamente le casistiche possano risultare sottodimensionate. Tuttavia la realtà numerica non deve discostarsi molto da quella nota, se si considera che Goh, durante il congresso SAGES del Marzo '95 ha riportato una casistica mondiale, aggiornata al Dicembre '94, di meno di 200 resezioni gastriche per patologia benigna o maligna, comprendenti solo 30 gastrectomie totali.

Nel 1995 sono state pubblicate e riportate dal Medline poche esperienze di resezione gastrica laparoscopica per cancro da parte di Nagai e Uyama (2,3), Watson (4), Goh (19), con solo 11 casi di GST complessivamente.

È personalmente nota l'esperienza di Ballesta Lopez (18), il quale dal Gennaio '94 al Aprile '96 ha eseguito 25 interventi laparoscopici per cancro dello stomaco, con 22 resezioni subtotali sec. Billroth II e 3 GEA derivate.

La casistica comprende 21 casi di ADC, 3 linfomi ed 1 leiomioblastoma, in pazienti di età compresa tra 43 e 84 anni. L'Autore ha potuto completare la procedura laparoscopica in 20 casi. In 5 casi (20%) si è invece resa necessaria una ampia laparotomia per 4 emorragie (una lesione dell'aorta) e per una transezione gastrica imperfetta.

La casistica è gravata dal 24% di complicanze (6/25) quali fistola o deiscenza (2 casi), sepsi (1 caso), ascite (1 caso), emorragia (1 caso) ed insufficienza respiratoria (1 caso), con una mortalità operatoria dell'8% (2/25). A questo proposito va però registrato un punteggio ASA III in ben 15 dei casi trattati. I risultati appaiono accettabili in considerazione dello stato iniziale della esperienza e appaiono paragonabili a quelli resi noti da Litwin in occasione del Congresso Nazionale ACOI del 1993 su una serie di 12 casi di gastrectomia totale e comunque vicini a quelli di numerose casistiche laparotomiche.

Da tutte le considerazioni fatte e dalle cifre sopraesposte sembra di poter affermare che, nonostante le difficoltà tecniche, la chirurgia laparoscopica resettiva per cancro dello stomaco è fattibile ed è destinata a migliorare con l'affinamento dell'esperienza e dello strumentario.

Le indicazioni, la validità, gli eventuali vantaggi e la riproducibilità della metodica sono invece tutti da verificare attraverso studi prospettici controllati da realizzare in pochi centri pilota, esperti di laparoscopia e di chirurgia tradizionale per patologia neoplastica dello stomaco. Solo in questo modo sarà possibile dire se la strada intrapresa è quella giusta e se potrà portare a una chirurgia migliore per un migliore futuro dei pazienti.

Bibliografia

- 1) Goh P, Tekant Y, Kum CK et al. *The technique of laparoscopic Billroth II gastrectomy*. Surg Laparosc Endosc 2:258, 1992.
- 2) Nagai Y, Tanimura H, Takifuji K et al. *Laparoscope-assisted Billroth I gastrectomy*. Surg Laparosc Endosc 5:281, 1995.
- 3) Uyama I, Ogiwara H, Takahara T et al. *Laparoscopic minilaparotomy Billroth I gastrectomy with extraperigastric lymphadenectomy for early gastric cancer using an abdominal wall-lifting method*. J Laparoendosc Surg 5:181, 1995.
- 4) Watson DI, Devitt PG, Game PA. *Laparoscopic Billroth II gastrectomy for early gastric cancer*. Br J Surg 82:661, 1995.
- 5) Kum KC, Yap CH, Goh PM. *Palliation of advanced gastric cancer by laparoscopic gastrojejunostomy*. Singapore Med J 36:228, 1995.
- 6) Yamashita Y, Kurohiji , Kakegawa T et al. *Laparoscopy-guided extracorporeal resection of early gastric carcinoma*. Endoscopy 27:248, 1995.

- 7) Ohashi S. *Laparoscopic intraluminal (intra-gastric) surgery for early gastric cancer. A new concept in laparoscopic surgery.* Surg Endosc 9:169, 1995.
- 8) Llorente J. *Laparoscopic gastric resection for gastric leiomyoma.* Surg Endosc 8:887, 1994.
- 9) Cuschieri A. *Laparoscopy for pancreatic cancer: does it benefit the patient?* Eur J Surg Oncol 14:41, 1988.
- 10) Watt J, Stewart J, Anderson D et al. *Laparoscopy, ultrasound and computed tomography in cancer of the oesophagus and gastric cardia: a prospective study for detecting intrabdominal metastasis.* Br J Surg 76:1036, 1989.
- 11) O'Brien MG, Fitzgerald EF et al. *A prospective comparison of laparoscopy and imaging in the staging of esophagogastric cancer before surgery.* Am J Gastroent 90:2191, 1995.
- 12) Hunerbein M, Rau B, Schlag P.M. *Laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of upper gastrointestinal tumours.* Eur J Surg Oncol 21:50, 1995.
- 13) Kockerling F, Reymond MA. *What are the optimal methods for prelaparotomy staging of patients with gastrointestinal or other intrabdominal cancers? Laparoscopy alone.* V Congress of Endoscopic Surgery, p. 391.
- 14) Lointier P, Leroux S, Ferrier C, Dapoigny M. *A technique of laparoscopic gastrectomy and Billroth II gastrojejunostomy.* J Laparoendosc Surg 3:353, 1993.
- 15) Santoro E, Carlini M, Santoro Em, Scutari F. *Gastrectomia subtotala.* In: Meinerio M, Melotti G, Mouret Ph, Anni 90 - Chirurgia Laparoscopica. Ed. Masson, Padova, p. 256, 1993.
- 16) Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. *Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy.* Surg Laparosc Endosc 4:146, 1994.
- 17) Pinotti HW. *Tratado de Clinica Cirurgica do Aparelho Digestivo.* Vol 1, Livraria Atheneu Editora, Brasil, p.456, 1994.
- 18) Ballesta-Lopez C, Bastida-Vila X, Catarci M et al. *Laparoscopic Billroth II Distal Subtotal Gastrectomy with Gastric Stump Suspension for Gastric Malignancies.* Am J Surg 171:289, 1996.
- 19) Goh P, Kum CK. *Laparoscopic Billroth II gastrectomy: a review.* Surg Oncol 2 Suppl 1P:13, 1993.

PARTE QUARTA

RISULTATI I GRANDI TRIALS E L'ESPERIENZA PERSONALE

Sesso	Maschi	3592	65	7528	65	1369	64	11694	64.3
	Femmine	1883	35	4044	35	7829	36	6495	35.7
Età	< 50	1562	28	3452	30	5837	27	4340	23.9
	50-69	3482	64	6795	59	12186	57	10146	55.8
	> 70	431	8	1325	11	3501	16	3703	20.3

Il rapporto di incidenza maschi/femmine è pressappoco di 2/1 in tutti i periodi; il picco di incidenza per età vede più che raddoppiare la popolazione più anziana dal I al IV periodo, con una netta prevalenza nella fascia di popolazione nella V e VI decade.

Tab. 3. Distribuzione per sede della neoplasia

Sede	1963-66		1969-73		1974-78		1979-82	
	n. pts	%	n. pts.	%	n pts.	%	n. pts.	%
Terzo prossimale (C)	637	11.6	1625	14	3102	14.4	2824	15.5
Terzo medio (M)	2004	36.6	4552	39.3	8618	40	7595	41.8
Terzo distale (A)	2741	50.1	5177	44.7	9452	44	7563	41.6
Diffuse	61	1.2	167	1.5	250	1.2	182	1
Sconosciuta	32	0.5	51	0.5	102	0.4	25	0.1

Si registra una netta prevalenza delle neoplasie a sede distale con un decremento dell'8.5% dal I al IV periodo; al contrario, le neoplasie del terzo prossimale e del terzo medio fanno rilevare un incremento percentuale dell'ordine del 5%.

Tab. 4. Profondità di invasione parietale (Parametro T)

Invasione	1963-66		1968-73		1974-78		1979-82	
	n pts	%	n pts	%	n pts	%	n pts	%
Mucosa	356	6.5	1409	12.2	2889	13.4	3022	16.8
Sottomucosa	421	7.7	1527	13.2	2984	13.9	2947	16.1
Muscolare	632	11.5	1338	11.6	2541	11.8	2038	11.1
Sottosierosa	766	14	1096	9.5	3669	17	3188	17.5
Sierosa Sospetta	725	13.2	1044	9	—	—	—	—
Sierosa Definita	1456	26.6	3776	32.5	6666	31	5357	29.5
Altri Organi	526	9.6	1094	9.5	2100	9.7	1422	7.8
Sconosciuta	593	10.8	288	2.5	675	3.1	215	1.2

L'Early Gastric Cancer, il carcinoma in fase mucosa o sottomucosa, è presente per il 14.2% nel quadriennio 63-66, incidenza simile agli attuali valori dei maggiori Centri Europei, ed arriva al 32.9% nel quarto periodo, a testimonianza dell'efficacia della campagna di prevenzione e diagnosi precoce in atto nel Paese. Nella maggior parte dei paesi occidentali infatti l'incidenza del carcinoma gastrico precoce si attesta sul 10 - 13 %.

Tab. 5. Parametro N

<i>Parametro N</i>	<i>1963-66</i>		<i>1969-73</i>		<i>1974-78</i>		<i>1979-82</i>	
	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>
pN0	1534	28	4761	41.1	9128	42.4	8298	45.7
pN1	1358	24.8	2923	25.2	4862	22.6	3976	21.9
pN2	1068	19.5	2277	19.7	4231	19.6	3437	18.9
pN3	249	4.5	490	4.2	1004	4.7	856	4.7
pN4	66	1.2	146	1.3	288	1.3	349	1.9
Sconosciuto	1200	21.9	975	8.4	2011	9.3	1273	6.8

Anche questi valori fanno rilevare l'incidenza crescente dal I al IV periodo dei casi più precoci (N0), mentre sostanzialmente stazionarie sono le incidenze delle metastasi nelle stazioni linfonodali di livello più elevato. Da notare il brusco decremento dei casi in cui il livello dell'N è sconosciuto.

Tab. 6. Parametro M

<i>Parametro M</i>	<i>1963-66</i>		<i>1969-73</i>		<i>1974-78</i>		<i>1979-82</i>	
	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>
Met peritoneali assenti	4325	79	9819	84.8	18667	86.7	16200	89.1
Met peritoneali presenti	1065	19.4	1726	15	2802	13	1948	10.7
Non definito	85	1.5	27	0.2	55	0.3	41	0.2
Met Epatiche assenti	5164	94.3	11106	96	20537	95.4	17391	95.6
Met Epatiche presenti	262	4.8	444	3.8	933	4.3	755	4.1
Non definito	49	0.9	22	0.2	54	0.3	43	0.2

Da rilevare la diminuzione dell'incidenza delle metastasi peritoneali, dal 19.4 al 10.7%.

Tab. 7. Suddivisione per Stadio

<i>Stadio</i>	<i>1963-66</i>		<i>1968-73</i>		<i>1974-78</i>		<i>1979-82</i>	
	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>
I	1016	18.5	3489	30.2	6952	32.3	6667	36.7
II	1070	19.5	1435	12.4	2179	10.1	2076	11.4
III	910	16.6	3039	26.3	5292	24.6	4478	24.6
IV	1523	27.8	2977	25.6	5487	25.5	4069	22.4
Non Definito	956	17.5	632	5.5	1614	7.5	899	4.9

All'incremento percentuale del I Stadio (raddoppiato nel IV periodo), corrisponde un decremento dell'8% a carico del II stadio, un incremento dell'8% a carico del III, un decremento del 5% a carico delle forme più avanzate. È degno di nota inoltre il decremento dei casi non stadiati, che passano dal 17.5% iniziale a meno del 5% nel quadriennio 79-82.

Tab. 8. Dimensioni del T

<i>Dimensioni T</i>	<i>1963-66</i>	<i>1969-73</i>	<i>1974-78</i>
---------------------	----------------	----------------	----------------

< 4 cm	974	17.8	3089	26.7	5958	27.7
4-7,9 cm	2509	45.8	5311	45.9	9648	44.8
>8 cm	1478	27	2902	25.1	5449	25.3
Non Definito	514	9.4	270	2.3	469	2.1

Le neoplasie tra 4 ed 8 cm rappresentano la maggioranza assoluta: tuttavia i tumori più piccoli fanno registrare un incremento percentuale del 10%. Il confronto con il IV periodo non è possibile in quanto per quel quadriennio sono stati cambiati gli intervalli con cui venivano registrate le dimensioni del T.

Tab. 9. Suddivisione per tipo di Borrmann

Borrmann	1963-66		1969-73		1974-78		1979-82	
	n pts	%	n pts	%	n pts	%	n pts	%
Tipo 0 (EGC)	790	14.4	3116	26.9	5835	27	5820	32
Tipo 1	180	3.3	325	2.8	564	2.6	468	2.6
Tipo 2	1535	28	2648	22.9	4457	20.7	3409	18.7
Tipo 3	2063	37.7	3802	32.8	6988	32.5	5211	28.6
Tipo 4	644	11.8	1139	9.8	2288	10.6	1960	10.8
Tipo 5	102	1.9	416	3.6	1121	5.3	1162	6.4
Non Definito	161	2.9	126	1.1	271	1.2	159	0.9

Il tipo 0 comprensivo degli EGC vede più che raddoppiata la sua incidenza percentuale, mentre il tipo 2, localizzato ulcerato, ed il tipo 3, infiltrativo, mostrano un decremento di circa 10 punti percentuali.

Tab 10. Suddivisione per Tipo Istologico

Istologia	1963-66		1969-73		1974-78		1979-82	
	n pts	%	n pts	%	n pts	%	n pts	%
Ca Papillare	680	12.4	1489	12.9	1600	7.4	1224	6.7
ADC G1					3927	18.2	3209	17.6
ADC G2	3153	57.6	6643	57.4	5010	23.3	4317	23.7
ADC G3					6601	30.7	6287	34.6
Ca a cellule a castone	934	17	2406	20.8	2291	10.6	2002	11
Ca mucinoso	470	8.6	845	7.3	828	3.8	626	3.4
Altri	26	0.5	52	0.4	511	2.4	339	1.9
Non definiti	212	3.9	137	1.2	756	3.5	185	1

L'ADC è il più frequente e mostra inoltre un incremento percentuale di 20 punti, passando dal 57.5 al 75.9%; le forme indifferenziate sono tra queste le più frequenti. Il carcinoma a cellule con castone è in lieve regressione (dal 17 all'11%), come il ca mucinoso (dall'8.6 al 3.4%).

Tab. 11. Tipo di intervento

Intervento	1963-66		1969-73		1974-78		1979-82	
	n pts	%	n pts	%	n pts	%	n pts	%
Gastrectomia distale	4187	76.5	8682	75	15762	73.2	12721	69.9
Gastrect. prossimale	297	5.4	598	5.1	908	4.2	682	3.7

Gastrectomia totale	875	16	2197	19	4622	21.5	1589	25.2
Altri	38	0.7	32	0.3	112	0.5	146	0.8
Non definiti	78	1.4	63	0.6	120	0.6	51	0.3

Il miglioramento degli standards diagnostici non sembra modificare l'estensione dell'exeresi sul viscere: l'incidenza della gastrectomia distale rimane intorno al 70%, la gastrectomia totale guadagna quasi 10 punti percentuali, mentre la resezione gastrica prossimale si attesta sul 3.7%.

Tab 12. Livello di linfadenectomia

<i>Linfectomia</i>	<i>1963-66</i>		<i>1969-73</i>		<i>1974-78</i>		<i>1979-82</i>	
	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>
D0	—	—	—	—	—	—	1273	6.7
D1	381	6.9	582	5	1665	7.7	3421	18.8
D2	1885	34.4	2420	21	4345	20.2	11928	65.6
D3	—	—	—	—	—	—	1498	8.2
D2 + D3	3107	56.7	8510	73.5	15383	71.5	—	—
Non Definita	102	1.9	60	0.5	131	0.6	69	0.4

I chirurghi giapponesi prestano grande attenzione all'estensione della linfadenectomia: questa attualmente viene limitata al I livello solo nel 19% dei casi, mentre quella di II livello è diventata molto diffusa e popolare, passando dal 20.5 % del periodo 74-78 al 65.6% del 79-82.

Anche la definizione del livello di dissezione linfonodale si è fatta più precisa, potendosi correttamente individuare nell'ultimo periodo in quattro livelli ben distinti, relegando le forme non definite allo 0.4% e abolendo le forme "combinata" (D2+D3).

Tab. 13. Radicalità chirurgica

<i>Radicalità</i>	<i>1963-66</i>		<i>1969-73</i>		<i>1974-78</i>		<i>1979-82</i>	
	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>
Resezione Curativa	2963	54.1	8100	70	14934	69.4	13541	74.4
Resezione Palliativa	1641	30	3056	26.4	5260	24.4	4112	22.6
Non Definita	871	15.9	416	3.6	1330	6.2	536	3

La radicalità chirurgica è arrivata, nel IV periodo, al 74.4%; il dato è di grande valore se si considera l'accuratezza con la quale questo parametro viene definito (cfr. cap. Staging).

I RISULTATI A DISTANZA

Tab. 14. Sopravvivenza a 5 anni rapportata alla profondità di invasione parietale

<i>Invasione parietale</i>	<i>1963-1966</i>	<i>1969-1973</i>	<i>1974-1978</i>	<i>1979-82</i>
	%	%	%	%
Mucosa	100	99.8	100	100
Sottomucosa	90.3	95.5	94.8	96.9
Muscolare	70.2	80.1	78.9	85.1
Sottosierosa	49.8	57.1	51.9	55.3
Sierosa	22.1	30	31.4	32
Invasione aa organi	7.3	15.7	15.1	25.4

Le percentuali di sopravvivenza a 5 anni risultano inversamente proporzionali al grado di penetrazione della neoplasia nelle varie tuniche della parete gastrica, passando dal 100% per i tumori limitati alla mucosa al 32% per i tumori affioranti alla sierosa ed al 25% per quelli invadenti altri organi, fino al 1978; nell'ultimo periodo si assiste ad un miglioramento della sopravvivenza per quasi tutte le classi esaminate, segnatamente per le neoplasie più avanzate con invasione degli organi vicini che mostrano il già citato incremento di sopravvivenza (dal 7.3 al 25.4%).

Dal raffronto tra il primo ed il quarto periodo emerge che la prognosi dei tumori in fase precoce è ottimale per quelli in fase mucosa, leggermente migliorata per i tumori in fase sottomucosa (+7%), per quelli compresi nella tunica muscolare (+15%), e per quelli affioranti alla sierosa (+10%); la sopravvivenza dei pazienti con neoplasia sconfinata, infine, appare più che triplicata (7.3 vs 25%).

Tab 15. Sopravvivenza a 5 anni rapportata alla localizzazione della neoplasia

<i>Sede</i>	<i>1963-1966</i>	<i>1964-1973</i>	<i>1974-1978</i>	<i>1979-82</i>
	%	%	%	%
Terzo prossimale	23.8	38.8	43.6	49.7
Terzo Medio	52.6	63.4	65.8	70.2
Terzo Distale	43.8	57.2	56.6	63.3
Diffusi	10.9	9.1	8.5	5.2

Le percentuali di sopravvivenza delle neoplasie prossimali sono sensibilmente inferiori a quanto fanno registrare quelle del terzo medio e terzo inferiore; inoltre, paragonando il primo ed il quarto periodo, le neoplasie del terzo superiore fanno registrare l'incremento di sopravvivenza più sensibile (26%), a fronte del 17.6% fatto registrare per le neoplasie del terzo medio e del 19.5% per quelle del terzo inferiore.

Tab 16. Sopravvivenza a 5 anni rapportata alle dimensioni del T

<i>Dimensioni T</i>	<i>1963-1966</i>	<i>1969-1974</i>	<i>1974-1978</i>
	%	%	%
< 4 cm	75.1	85.2	89.1
4 - 7.9 cm	44.9	55.1	58.1
> 8 cm	27.7	28.6	28.3

Il raffronto con il IV periodo, come già accennato, non è possibile poiché è cambiata la valutazione degli intervalli. Le neoplasie di piccole e medie dimensioni mostrano risultati migliori e buon incremento delle percentuali di sopravvivenza nel tempo (dell'ordine del 13-14%), mentre sostanzialmente invariate risultano le percentuali di sopravvivenza delle neoplasie di dimensioni maggiori.

Tab. 17. Sopravvivenza a 5 anni rapportata al Tipo macroscopico di Borrmann

<i>Borrmann</i>	1963-1966 %	1969-1973 %	1974-1978 %	1979-82 %
Tipo 0 (EGC)	96.8	96.7	97.8	99.2
Tipo 1	57.8	61.4	66.4	64.3
Tipo 2	48	52.4	54.7	58.8
Tipo 3	29.8	35.3	36.7	40.6
Tipo 4	15	15	15.1	14.6
Tipo 5	58	71.2	71.6	76

L'EGC operato mostra avere un'ottima prognosi. Una buona prognosi presentano i tipi circoscritti, il tipo polipoide migliore di quello ulcerato. Dei tipi infiltrativi, l'ulcerato presenta sopravvivenze del 40% contro il 15% del massivamente infiltrante.

La sopravvivenza del 76% del tipo 5 è da ascrivere alla eterogeneità di questo gruppo, che comprende tutti i carcinomi che non rientrano nei gruppi precedenti.

Tab. 18. Sopravvivenza a 5 anni rapportata al tipo istologico

<i>Istologia</i>	1963-1966 %	1969-1973 %	1974-1978 %	1979-82 %
Ca Papillare	48.5	55.3	58.3	61.5
ADC G1			70	81.5
ADC G2	43.6	58.7	59.5	65.3
ADC G3			48.3	52.6
Ca cellule a castone	48.2	63.4	69.8	74.3
Ca mucinosi	43.6	47.3	47.3	47.8
Altri	22.5	37.8	41.4	67.5

Le sopravvivenze migliori sono quelle degli Adc ben differenziati. Buoni risultati si ottengono anche con i carcinomi a cellule a castone, mentre i carcinomi mucinosi presentano la prognosi più sfavorevole.

Tab. 19 - Sopravvivenza a 5 anni rapportata allo stadio

<i>Stadio</i>	1963-1966 %	1969-1973 %	1974-1978 %	1979-82 %
I	94.4	96.4	96.6	98.5
II	56.1	71.8	72	77.6
III	30.1	43.8	44.8	47.5
IV	9.3	13.1	7.7	13.8
Overall	44.3	56.3	57.8	63.6

La sopravvivenza dipende direttamente dallo stadio di malattia ed è migliorata nel ventennio preso in esame in tutti gli stadi: del 4% nello stadio I, del 20% nel II, del 17% nel III, del 5% nel IV; la overall survival è passata dal 44.3 al 63.6% dell'ultimo periodo considerato.

Tab. 20. Sopravvivenza a 5 anni rapportata al parametro N

<i>Parametro N</i>	1963-1966	1969-1973	1974-1978	1979-82
--------------------	-----------	-----------	-----------	---------

	%	%	%	%
N0	79.5	87.4	88.4	91.9
N1	38.5	45.4	48.3	54.2
N2	22.8	26.9	39.5	32.6
N3	11.1	11.5	13.1	14
N4	8.5	1.5	1.9	5.5

Il dato più rilevante sta nella differenza di sopravvivenza tra neoplasia con linfonodi negativi e quelle con metastasi linfonodali (37.7% nel IV periodo), e quella tra i livelli di interessamento linfonodale di II e III livello (quasi il 20% nel IV periodo), quasi a ricordare l'ultimo TNM in cui N3=M.

Tab 21. Sopravvivenza a 5 anni in pazienti con metastasi peritoneali ed epatiche

	1963-1966 %	1968-1973 %	1974-1978 %	1979-82 %
Metastasi Peritoneali	9.1	10	2.5	1.3>>14.8
Metastasi Epatiche	4.8	6.7	10.8	12.3

La sopravvivenza a 5 anni riportata nel IV periodo va dall'1% in caso di presenza di numerose metastasi peritoneali a distanza al 14.8% per metastasi sul peritoeo adiacente alla neoplasia (colon trasverso, grande omento).

Tab 22. Sopravvivenza a 5 anni rapportata al tipo di intervento

Intervento	1963-1966 %	1969-1973 %	1974-1978 %	1979-82 %
Gastr. subtotale distale	50.3	63.9	65.1	72
Resezione polare super.	23.1	43.6	48.2	61
Gastrectomia Totale	19.8	30.1	35.5	39.4
Altri	72.1	68	44.6	55.4

La gastrectomia distale mostra risultati a distanza estremamente più favorevoli nei confronti della gastrectomia totale: anche la resezione polare superiore si dimostra più vantaggiosa della gastrectomia totale, pur se in misura minore.

Tab. 23. Sopravvivenza a 5 anni rapportata al livello di linfectomia

Linfectomia	1963-1966 %	1969-1973 %	1974-1978 %	1979-82 %
D0	26	20.5	18.4	17.5
D1	42.4	46	49.8	55.9
D2	—	—	—	71.6
D3	—	—	—	51.4
D2 + D3	48.1	61.6	64.2	—
Sconosciuto	27.5	30	43.6	49.5

La linfettomia sistematica denominata D2 è stata applicata in maniera sempre più diffusa. La proporzione della linfettomia estesa D2 - D3 è passata dal 56.7% nel I periodo al 71.7% nel terzo periodo, mentre la sopravvivenza a 5 anni per i casi in questione è passata dal 48.1 al 64.2%, con un incremento del 16.1%. L'ultimo periodo ha visto una ulteriore razionalizzazione della vasta applicazione dell'intervento, con un ulteriore miglioramento percentuale dei risultati.

Tab. 24. Sopravvivenza a 5 anni rapportata alla radicalità dell'intervento

<i>Radicalità</i>	<i>1963-1966</i>	<i>1969-1973</i>	<i>1974-1978</i>	<i>1979-82</i>
	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>
Resezione curativa	64.2	73.3	74.2	78.6
Resezione palliativa	10.4	11.6	13.4	12.3
Non definita	34.1	44.1	45.7	51.1

Gli interventi a finalità curativa sono passati dal 54.1 al 74.4% , mentre la sopravvivenza è passata, per le resezioni curative, dal 64,2 al 78,6%. Le sopravvivenze degli interventi palliativi non hanno fatto registrare modificazioni.

Discussione

La Japanese Research Society for Gastric Cancer fu fondata nel 1962 ed ha promosso numerosi studi: la società ha contribuito a standardizzare e a rendere popolari la radiografia a doppio contrasto, l'endoscopia e la biopsia, l'ecografia, i sistemi di screening di massa, la linfettomia sistematica, e gli interventi allargati.

Per raccogliere dati di alta qualità la Società ha insediato una commissione per la registrazione di nuovi casi in tutto il paese ed ha pubblicato un manuale con le regole di registrazione. I dati dei pazienti trattati tra il 1963 ed il 1982 furono raccolti ed analizzati, ed i risultati pubblicati in reports periodici fino al 1990: sono stati fino ad ora accettati i dati relativi a 69865 pazienti. Per studiare i risultati finali del trattamento chirurgico, i cancri non reseccabili e le doppie localizzazioni furono esclusi, selezionando così 56445 pazienti.

La mortalità operatoria è stata del 2% (1191 su 60120 pazienti resecati).

Le cifre relative ai quattro periodi separati dimostrano notevoli variazioni sia nei tumori che nel loro trattamento.

Il rapporto maschi/femmine è stato di 2:1, simili a quello dei paesi occidentali.

Il picco di incidenza per età apparteneva al gruppo 50-69 anni, che è di 10 anni più giovane di quanto accade in Occidente.

La percentuale degli EGC si è andata elevando fino al 32.9%, in contrasto con il 9,2 fatto registrare in Germania nel 1986 -89, e il 7,4 negli USA nel 77-79. La sopravvivenza a 5 anni di questo gruppo fu praticamente del 100%.

La classificazione delle metastasi linfonodali è leggermente diversa dal sistema TNM. Le stazioni N3- N4 sono classificate come tali in Giappone, mentre nel sistema TNM sono classificate come M1; il rilievo di sopravvivenze a cinque anni del 14% per gli N3 e del 5.5% per gli N4, ha però fatto sorgere qualche ragionevole dubbio sull'equazione $N > 2 = M$.

La prognosi risulta sempre correlata allo stadio, e quella dei carcinomi prossimali è più severa di quelli delle altre sedi.

La percentuale dei cancri prossimali non è molto elevata in Giappone, essendo aumentata dall'11,6 al 15.5%, se comparata con altri paesi, per esempio la Germania, dove l'incidenza è del 37,9%.

Con la diagnosi precoce i $T < 4\text{cm}$ aumentarono dal 17,8 al 52,7%, mentre la sopravvivenza a 5 anni risultava nettamente correlata alle dimensioni del T.

La percentuale dei carcinomi diffusamente infiltranti tipo 4 è almeno del 10% in Giappone, ma è stata rilevata maggiore nei paesi occidentali. La sua prognosi è nettamente più sfavorevole di quella delle altre forme. Questo tipo di cancro è caratterizzato da rapida crescita, alta incidenza di metastasi peritoneali, e non viene mai riscontrato agli stadi precoci.

La gastrectomia totale non è molto frequente in Giappone (25%), mentre in Germania è applicata nel 50,9 delle resezioni curative: la differenza potrebbe essere causata dalla diversa incidenza di neoplasie prossimali, diffuse e di cancro avanzati nei due paesi.

L'efficacia della linfectomia D2 è stata universalmente riconosciuta e valutata in molti trials: alcuni studi l'hanno trovata inutile, in altri si è dimostrata superiore alla linfectomia convenzionale.

I dati giapponesi mostrano che le D2-D3 sono aumentate dal 56 al 71% e che le sopravvivenze a 5 anni sono passate dal 48 al 64%, facendo sì che la D2 sistematica venisse definitivamente accettata come procedimento standard in Giappone.

Il concetto di curabilità e di tumore residuo sono diversi tra i due grandi sistemi classificativi (TNM e JRSGC), tuttavia la sopravvivenza a 5 anni di pazienti con resezione curativa è stata del 87,5% in Giappone e del 51,8% in Germania; quella delle resezioni palliative rispettivamente del 11,2 e del 11,5%.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kinoshita T, Maruyama K, Sasako M, Okajima K: *Treatment results of gastric cancer patients: Japanese Experience*.
- 2) The Japanese Research Society for Gastric Cancer: *Treatment results of gastric carcinoma in Japan*. n. 39, 1995.

CAPITOLO 17

L'ESPERIENZA DEL NATIONAL CANCER CENTER DI TOKYO

L'esperienza del National Cancer Center di Tokyo nel periodo 1971-1985, così come riportata da K. Maruyama, risulta di grandissimo interesse.

I dati, pur se compresi nella survey nazionale giapponese, sono rispetto ad essa ulteriormente migliorativi in quanto più omogenei, perché provenienti da un solo centro ad altissima specializzazione.

La casistica, ricchissima e di alta qualità, non ha riscontri in Occidente e può quindi essere paragonata soltanto alla survey nazionale, traendo dal confronto gli spunti di discussione.

PAZIENTI

Tab. 1. Casistica 1971-1985

Casi registrati	3408
Casi resecati	3176

Mortalità operatoria	31 (1%)
Persi al follow up	46 (1.4%)
Casi analizzati	3176

L'indice di reseccabilità è stato del 93%, la mortalità operatoria dell'1%. Il confronto con gli standards riportati dalla survey nazionale rendono ragione dell'alta qualità raggiunta dai chirurghi giapponesi: la differenza nella mortalità operatoria risulta dello 0.7%, quando paragonata all'ultimo periodo pubblicato della casistica della JRSGC.

Tab. 2. Distribuzione per Sesso ed Età

Sesso	Maschi	2093 (65.9%)
	Femmine	1083 (34.1%)
Età	> 50	779 (24.5%)
	50 - 69	1809 (57%)
	> 70	588 (18.5%)

Il rapporto di incidenza maschi/femmine è sovrapponibile ai dati della survey nazionale, mentre per le età si rilevano lievi differenze nella fascia di età più giovane ed in quella più anziana.

Tab. 3. Distribuzione per sede della neoplasia

Terzo prossimale (C)	610 (19.2%)
Terzo medio (M)	1357 (42.7%)
Terzo distale (A)	1209 (38%)

Anche in questa casistica si registra una prevalenza delle neoplasie distali; l'incidenza delle neoplasie prossimali fa rilevare un incremento del 5% rispetto ai dati della survey che non è trascurabile.

Tab. 4. Profondità di invasione parietale (Parametro T)

	<i>n. casi</i>	<i>%</i>
Mucosa	659	20.7
Sottomucosa	568	17.9
Muscolare	325	10.2
Sottosierosa	254	7.8
Sierosa Sospetta	218	6.9
Sierosa Definita	714	22.5
Inv. altri organi	438	13.8

L'incidenza percentuale degli EGC risulta ancora aumentata rispetto alla survey (38.5%); il dato, associato al decremento di quasi il 10% dei casi di infiltrazione definitiva della sierosa, testimonia il progressivo miglioramento della diagnosi precoce.

Tab. 5. Parametro N

<i>n. casi</i>	<i>%</i>
----------------	----------

N0	1631	51.3
N1	511	16.1
N2	719	22.6
N3	165	5.2
N4	150	4.7

La definizione del grado di invasione parietale del viscere così come del livello di metastatizzazione linfonodale, è oggetto di grandissima attenzione, al fine di evitare il più possibile errori di stadiazione e conseguentemente falsi risultati.

Tab. 6. Parametro M

	<i>n. casi</i>	<i>%</i>
Met Peritoneali	281	8.8
Met Epatiche	114	3.5

L'incidenza della diffusione peritoneale risulta inferiore del 4%, quella delle metastasi epatiche è praticamente sovrapponibile ai dati della survey nazionale. Da sottolineare l'uso routinario del washing peritoneale intraoperatorio con citologia convenzionale.

Tab. 7. Dimensioni del T

	<i>n. casi</i>	<i>%</i>
< 4 cm	1167	36.7
4-7.9 cm	1269	40
> 8 cm	740	23.3

Nei confronti dei dati della survey nazionale c'è, anche per questo parametro, un ulteriore spostamento della casistica verso le forme più precoci: d'altra parte, se si considera che lo NCC di Tokyo è un centro di alta specializzazione e Istituto di riferimento per quanto riguarda soprattutto il carcinoma gastrico, il dato non deve sorprendere.

Tab. 8. Stadio

<i>Stadio</i>	<i>n. casi</i>	<i>%</i>
I	1453	45.7
II	377	11.9
III	693	21.8
IV	653	20.6

L'incidenza percentuale dell'early cancer si avvicina in questa esperienza alla metà dei casi trattati
Di rilievo l'assenza dei casi non stadiati.

Tab. 9. Suddivisione per tipo di Borrmann

<i>Tipo</i>	<i>n. casi</i>	<i>%</i>
0 (EGC)	1227	38.6
I	73	2.3
II	553	17.4
III	1024	32.2
IV	257	8.1
V	42	1.3

L'alta incidenza delle forme precoci rimane una costante in tutti i parametri esaminati.

Tab. 10. Suddivisione per tipo istologico

<i>Tipo Istologico</i>	<i>n. casi</i>	<i>%</i>
Ca papillare	299	9.5
ADC G1	614	19.4
ADC G2	621	19.6
ADC G3	845	26.6
Ca a cell. a castone	674	21.4
Ca mucinoso	105	3.4

Di rilievo la grande incidenza dei ca a cellule a castone che risultano il doppio in percentuale rispetto ai dati della survey.

Tab. 11. Tipo di intervento

<i>Resezione</i>	<i>n. casi</i>	<i>%</i>
Distale	2196	69.6
Prossimale	139	4.4
Totale	817	25.9

L'estensione dell'exeresi sul viscere è sovrapponibile a quanto emerso dalla survey: la resezione distale incide per il 70%.

Tab. 12. Radicalità chirurgica

<i>Resezione</i>	<i>n. casi</i>	<i>%</i>
Curativa	2500	78.7
Palliativa	676	21.3

La radicalità risulta ancora più alta che nella survey, di quasi il 10%, rappresentando le resezioni curative quasi l'80% della casistica.

I RISULTATI A DISTANZA

Tab. 13. Sopravvivenza a 5 anni rapportata alla localizzazione della Neoplasia

<i>Sede del T</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
Terzo Proximale (C)	46.8
Terzo Medio (M)	66.9
Terzo Distale (A)	62.9

Parallelamente ai dati emersi dalla survey, le neoplasie prossimali presentano una prognosi decisamente peggiore, con differenze di sopravvivenza dell'ordine del 20%.

Tab. 14. Sopravvivenza a 5 anni rapportata alla profondità di invasione parietale (ParametroT)

<i>Profondità di invasione</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
Mucosa	94.8
Sottomucosa	87.4
Muscolare	82.2
Sottosierosa	64.5
Sierosa Sospetta	50.8
Sierosa	34.1
Infiltraz. altri organi	14.3

Tab. 15. Sopravvivenza a 5 anni in rapporto alle dimensioni del T

<i>Dimensioni del T</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
< 4 cm	86.3
4 - 7.9 cm	59.6
> 8 cm	27.4

Il parametro T mantiene la sua importanza come fattore prognostico indipendente: le percentuali di sopravvivenza risultano infatti inversamente proporzionali alla progressione della neoplasia nelle tuniche della parete del viscere e alle dimensioni della neoplasia.

Tab. 16. Sopravvivenza a 5 anni in funzione del tipo macroscopico di Borrmann

<i>Tipo di Borrmann</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
-------------------------	-----------------------------------

0 (EGC)	91.4
1	51.6
2	50.1
3	46.6
4	11.4
5 (non classificati)	78.6

Tab. 17. Sopravvivenza a 5 anni in funzione del parametro N

<i>Parametro N</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
N0	85.4
N1	60.6
N2	30.9
N3	10.4
N4	2.0

Anche il parametro N risulta di grande importanza, se si considera che le differenze di sopravvivenza sono del 25% tra N0 ed N1, del 30% tra N1 ed N2, del 20% tra N2 ed N3, dell'8% tra N3 ed N4.

Tab. 18. Sopravvivenza in rapporto al parametro M

<i>Metastasi a distanza</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
Met Peritoneali Assenti	67.1
Met. Peritoneali presenti	5.1
Met Epatiche Assenti	63.4
Met Epatiche presenti	6.5

In presenza di metastasi epatiche o peritoneali la sopravvivenza è veramente scoraggiante, testimoniando l'importanza della diagnosi precoce e l'impotenza della terapia nelle forme più avanzate.

Tab. 19. Sopravvivenza in rapporto allo Stadio

<i>Stadio</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
I	90.7
II	71.7
III	44.3
IV	9.0

Anche lo stadio si conferma fattore prognostico di primaria importanza.

Tab. 20. Sopravvivenza in rapporto al Tipo Istologico

<i>Tipo Istologico</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
------------------------	-----------------------------------

Ca papillare	55
ADC G1	76.2
ADC G2	66.5
ADC G3	50.6
Ca a cellule a castone	64.5
Ca mucinoso	44.9

I carcinomi a cellule con castone, particolarmente numerosi in questa esperienza, si confermano a prognosi non sfavorevole, al contrario di quanto accade per i carcinomi mucinosi.

Tab. 21. Sopravvivenza in rapporto al tipo di intervento.

<i>Resezione</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
Distale	71.2
Prossimale	37.3
Totale	39.9

La resezione distale si riconferma intervento ideale, sia per la frequenza con cui viene applicata che per gli ottimi risultati che ottiene.

Tab. 22. Sopravvivenza in rapporto alla radicalità dell'intervento

<i>Finalità Operatoria</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
Curativa	75.2
Palliativa	9.3

BIBLIOGRAFIA

- 1) Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T: *Progress in gastric surgery in Japan and its limits to radicality*. Worl J Surg 11:418, 1987.

CAPITOLO 18

IL TRIAL TEDESCO

I dati di questo studio prospettico multicentrico furono raccolti dal 1986 al 1989 e rappresentano l'esperienza di 19 Ospedali Universitari Tedeschi ed Austriaci.

Il trial fu preceduto da numerosi consensus meetings cui parteciparono tutti i centri e che furono dedicati alla standardizzazione della tecnica chirurgica e della terminologia.

L'estensione della resezione fu determinata dalla sede della neoplasia, dallo stadio e dal tipo di Lauren. La gastrectomia subtotale fu applicata in pazienti con carcinomi piccoli (pT1/2), distali, del tipo intestinale di Lauren. Tutti gli altri pazienti ebbero una gastrectomia totale. La resezione fu estesa all'esofago distale o alla milza e coda del pancreas quando richiesto dalla sede e diffusione della neoplasia. La linfadenectomia fu applicata secondo le raccomandazioni della Japanese Research Society for Gastric Cancer.

Fu richiesta una dissezione in blocco come procedura chirurgica di scelta in modo che tutti i linfonodi fossero compresi nel pezzo operatorio e giudicati con obiettività direttamente dal patologo. Il giudizio sulla estensione della linfadenectomia è quindi frutto dell'esame del pezzo operatorio. Tutti i dati istopatologici e l'estensione del tumore residuo furono determinati in accordo con i criteri UICC (1992).

Una resezione fu definita R0 UICC quando risultante nella completa rimozione macroscopica e microscopica della neoplasia alla valutazione intraoperatoria ed istopatologica.

PAZIENTI

Dei 2394 pazienti reclutati dal 1 Aprile 1986 al 30 Giugno 1989, 255 furono esclusi perché chemio o radio trattati, perché portatori di neoplasie del moncone, perché portatori di una seconda neoplasia; 140 furono inoltre esclusi perché con tipizzazione istopatologica insufficiente. I dati dei rimanenti 1999 pazienti furono disponibili per l'analisi statistica: di questi furono resecati 1654, con un Indice di Resecabilità pari all'82.7%. Tutti i dati riportati sono riferiti al gruppo di 1654 pazienti resecati o al sottogruppo di 1182 pazienti con una resezione R0 UICC.

Tab. 1. Distribuzione per età, sesso su 1654 pazienti

<i>Età</i>	<i>tot pazienti 1654</i>	<i>%</i>
< 30	11	0.7
30 - 39	51	3.1
40 - 49	192	11.6
50 - 59	379	22.9
60 - 69	504	30.5
> 70	517	31.3
Sesso		
maschi	1048	63.4
femmine	606	36.6

Tab. 2. Sede della neoplasia

<i>Sede</i>	<i>resecati 1654</i>	<i>%</i>	<i>resecati R0 1182</i>	<i>%</i>
1/3 Proximale	496	30	362	30.6
1/3 Medio	643	38.9	466	39.4

1/3 Distale	435	26.3	335	28.3
Diffuse	80	4.8	19	1.7

Tab. 3. Classificazione di Borrmann

<i>Borrmann</i>	<i>resecati 1654</i>	<i>%</i>	<i>resecati R0 1182</i>	<i>%</i>
I	94	6.8	73	8
II	482	35	354	38.8
III	546	39.7	354	38.8
IV	249	18.1	127	13.9
ns	5	0.4	5	0.5

Tab. 4. Diametro della neoplasia

<i>mm.</i>	<i>resecati 1654</i>	<i>%</i>	<i>resecati R0 1182</i>	<i>%</i>
< 40	500	30.2	444	37.6
41 - 60	378	22.9	283	23.9
61 - 80	340	20.6	226	19.1
> 80	436	26.4	229	19.4

Tab. 5. Categorie pTNM

<i>pTNM</i>	<i>resecati 1654</i>	<i>%</i>	<i>resecati R0 1182</i>	<i>%</i>
pT1	279	16.9	269	22.8
pT2	605	36.6	507	42.9
pT3	639	38.6	357	30.2
pT4	131	7.9	49	4.1
pN0	536	32.4	493	41.7
pN1	364	22	248	21
pN2	754	45.6	436	36.9
pM0	1170	70.7	1027	86.9
pM1	484	29.3	155	13.1

Tab. 6. Stadio

<i>Stadio</i>	<i>resecati 1654</i>	<i>%</i>	<i>resecati R0 1182</i>	<i>%</i>
IA	229	13.8	222	18.8
IB	221	13.4	209	17.7
II	230	13.9	205	17.3
IIIA	262	15.8	210	17.8
IIIB	204	12.3	160	13.5
IV	508	30.7	170	14.4

Tab. 7. Grading

<i>G</i>	<i>resecati 1654</i>	<i>%</i>	<i>resecati R0 1182</i>	<i>%</i>
----------	----------------------	----------	-------------------------	----------

1	155	9.4	132	11.2
2	512	31	397	33.6
3	618	37.4	415	35.1
Indiff	84	5.1	49	4.1
ns	285	17.2	189	16

Tab. 8. Classificazione sec. Lauren

<i>Lauren</i>	<i>resecati 1654</i>	<i>%</i>	<i>resecati R0 1182</i>	<i>%</i>
Intestinale	858	51.9	643	54.4
Diffuso	796	48.1	539	45.6

Tab. 9. Estensione dell'exeresi

<i>Resezione</i>	<i>resecati 1654</i>	<i>%</i>	<i>resecati R0 1182</i>	<i>%</i>
subtotale	382	23.1	278	23.5
totale	787	47.6	582	49.2
totale allargata	389	23.5	255	21.6
altro	96	5.8	67	5.7
splenectomia	492	29.7	367	31

Tab. 10. Livello di Linfadenectomia (parametro D)

<i>Parametro D</i>	<i>resecati 1654</i>	<i>%</i>	<i>resecati R0 1182</i>	<i>%</i>
< 25 (D1)	558	33.7	378	32
> 25 (D2)	1095	66.3	804	67.9

Il livello di linfadenectomia fu giudicato D1 quando nel pezzo operatorio erano presenti meno di 25 linfonodi; D2 quando i linfonodi erano più di 25.

Tab. 11. Radicalità oncologica (parametro R)

<i>Parametro R</i>	<i>resecati 1654</i>	<i>%</i>
R0	1182	71.5
R1	185	11.2
R2	287	17.3

RISULTATI

Tab. 12. Complicanze

<i>Complicanze</i>	<i>resecati 1654</i>	<i>%</i>	<i>resecati R0 1182</i>	<i>%</i>
Fistole anastomosi	134	8.1	97	8.2
Emorragie	31	1.9	21	1.8
Infez. ferita	64	3.9	52	4.4
Ascessi	70	4.2	49	4.1
Cardiorespiratorie	155	9.4	113	9.6
Altre	43	2.6	30	2.5
Multiple	127	7.7	92	7.8
Totale	624	37.7	454	38.4

Tab. 13. Mortalità Operatoria

<i>Mortalità Operatoria</i>	<i>resecati 1654</i>	<i>resecati R0 1182</i>	<i>resecati R1-2472</i>
30 gg	5.1%	4.8%	8.7%
90 gg	10.6%	7.8%	17.6%

Il follow up mediano per pazienti sopravvissuti è stato di 48 mesi, ed è stato completo per il 99.2% dei pazienti resecati.

Tab. 14. Sopravvivenza

<i>Sopravvivenza</i>	<i>resecati 1654</i>	<i>resecati R0-1182</i>
Mediana	23.2 mesi	47.7 mesi
a 5 anni	36.5 ± 1.3%	47.8 ± 1.7%

La distribuzione dei fattori prognostici non ha fatto rilevare differenze significative tra i pazienti comunque resecati e quelli con resezione R0: esiste tuttavia, come è logico aspettarsi, una percentuale maggiore di pazienti con classificazione pTNM più favorevole nel sottogruppo con resezione R0.

Di grande interesse è l'alta incidenza di neoplasie a sede prossimale (30%); prendendo in esame il gruppo dei 1654 pazienti comunque resecati, la mediana di sopravvivenza per queste neoplasie risultò di 17.2 mesi. Il dato è rilevante se paragonato ai 28.8 mesi fatto registrare dai tumori del 1/3 medio ed ai 40.8 mesi delle neoplasie del 1/3 inferiore.

Tab. 15. Mediana di sopravvivenza e sopravvivenza a 5 anni in relazione al TNM

<i>p TNM</i>	<i>resecati 1654</i>		<i>resecati R0-1182</i>	
	<i>sopravvivenza mediana (mesi)</i>	<i>sopravv. 5 anni %</i>	<i>sopravvivenza mediana (mesi)</i>	<i>sopravv. 5 anni %</i>
pT1	—	83	—	84.1
pT2	34.8	42.7	47.8	47.9
pT3	12	15.8	17.1	24.3
pT4	7.5	8.4	13.5	16.1
pN0	—	69.5	—	71.7
pN1	20.1	27.7	32.6	36.1
pN2	11.8	17.2	17	27.3

pM0	48.6	47.7	—	52.1
pM1	8.3	8.9	13.3	19.3

Tab. 16. Mediana di sopravvivenza e sopravvivenza a 5 anni in funzione dello stadio

Stadio	pazienti comunque resecati n. 1654			pazienti resecati R0-1182		
	n. casi	Sopravvivenza mediana (mesi)	Sopravvivenza a 5 anni (%)	n. casi	Sopravvivenza mediana (mesi)	Sopravvivenza a 5 anni (%)
IA	229	—	85.2	222	—	84.7
IB	221	—	69.2	209	—	69.8
II	230	40.8	43.7	205	46.2	45.1
IIIA	262	18.9	28.6	210	26.3	34.8
IIIB	204	13.8	17.7	160	14.8	19.3
IV	508	8.4	8.7	170	13.3	18.2

All'analisi univariata la sopravvivenza risultò dipendere da molti dei fattori prognostici noti, tra i quali i più significativi furono il TNM e lo Stadio; fattori non significativi si sono rivelati al contrario l'estensione della linfadenectomia, la splenectomia, alcune complicanze postoperatorie e la classificazione di Lauren.

L'estensione dell'exeresi sul viscere non si dimostrò fattore significativo: la gastrectomia subtotale presentò sopravvivenza a 5 anni del 45.7%, la gastrectomia totale del 42.5%.

L'estensione dell'exeresi all'esofago terminale o alla coda del pancreas risultò in un significativo peggioramento della prognosi, con sopravvivenza a 5 anni del 16.9%; il dato è fortemente influenzato dallo stadio avanzato delle neoplasie trattate con exeresi allargata, in particolare quelle a sede prossimale.

Tab. 17. Analisi multivariata di 1654 pazienti comunque resecati, mortalità operatoria inclusa

Fattore prognostico indipendente	p	Rischio relativo
Rapporto n. linfonodi invasivi/n. linfonodi esaminati	< 0.001	1.4
Resezione R0 UICC	< 0.001	0.6
pT1	< 0.001	0.1
pT2N0M0	< 0.001	0.4
Complicanze p.o. multiple	< 0.001	2.0
pM1	< 0.001	1.5
> 3 fattori di rischio preoperatori	< 0.001	1.2
Complicanze cardiorespiratorie p.o.	< 0.001	1.7
pT2	< 0.001	0.6
Deiscenza anastomotica	< 0.001	1.7
Metastasi in N3	0.004	1.3
pT3	0.009	0.8

All'analisi multivariata sulla totalità dei pazienti resecati, tra i fattori che hanno mostrato valenza di fattore prognostico indipendente figurano in primo luogo lo stato linfonodale, cioè il rapporto tra numero di linfonodi invasivi e numero di linfonodi esaminati e la resezione curativa R0 UICC. In casi di metastasi in più del 20% dei linfonodi asportati, resezione R1 o R2, presenza di metastasi a distanza (pM1 o N3), la prognosi è risultata severissima (sopravvivenza mediana inferiore a 15 mesi).

Anche l'impatto prognostico della categoria T fu confermato all'analisi multivariata.

Infine, la presenza di 3 o più fattori di rischio preoperatori e la presenza di complicanze operatorie furono individuati come fattori prognostici indipendenti.

Tab. 18. Analisi multivariata di 1182 pazienti con resezione R0 UICC, mortalità operatoria inclusa

<i>Fattore prognostico indipendente</i>	<i>p</i>	<i>Rischio relativo</i>
pN0	< 0.001	0.7
pT1	< 0.001	0.2
Complicanze p.o. multiple	< 0.001	2.5
pT2pN0pM0	< 0.001	0.7
Metastasi in N3	< 0.001	1.7
> 3 fattori di rischio preoperatori	< 0.001	1.2
Diametro del T	< 0.001	1.4
Complicanze cardiopolmonari p.o.	0.002	1.6
Deiscenza anastomotica	0.002	1.6
pT3pN0pM0	0.002	0.6

I risultati dell'analisi multivariata nel sottogruppo dei pazienti con resezione R0 risultarono simili a quelli della popolazione dei pazienti comunque resecati.

Il parametro N fu confermato come il maggior fattore prognostico indipendente in pazienti con resezione R0. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti N0 fu 71.7%, mentre quella dei pazienti N1 fu 36.1% e quella degli N2 27.3%.

Il parametro T favorevole (sopravvivenza a 5 anni pT1=84.1%, pT2=47.9%) ed il sottogruppo pT2N0M0 presentarono un effetto benefico indipendente sulla sopravvivenza, mentre la presenza di metastasi N3 e di T>80 mm. la influenzarono negativamente.

Analogamente a quanto riscontrato nella popolazione e dei pazienti comunque resecati, la presenza di 3 o più fattori di rischio preoperatori o il verificarsi di complicanze post-operatorie influenzarono sensibilmente la sopravvivenza anche nei pazienti con resezione R0 UICC.

L'impatto negativo sulla sopravvivenza di complicanze postoperatorie multiple persiste anche escludendo la mortalità operatoria.

DISCUSSIONE

L'obiettivo dichiarato del Trial è quello di identificare i fattori prognostici nei pazienti resecati per carcinoma gastrico.

Un punto importante del Trial risiede nella esatta valutazione del pezzo operatorio nel rispetto del protocollo prospettico; questo, di concerto con la valutazione intraoperatoria, ha permesso una attendibile determinazione della rimozione completa macro e microscopica della neoplasia, cioè della resezione R0 UICC.

L'analisi multivariata mostra un effetto prognostico indipendente di fattori che hanno già esplicitato la loro azione al momento dell'intervento e che non possono essere influenzati dal chirurgo, come ad esempio lo stadio, di fattori influenzabili dalla condotta terapeutica, come ad esempio la resezione R0 UICC.

La radicalità della tecnica chirurgica ed il rapporto tra linfonodi metastatici e linfonodi asportati si sono dimostrati i fattori prognostici più importanti.

Quando i pazienti con resezione R0 sono analizzati separatamente, l'impatto prognostico dello stato linfonodale, dello stadio e delle complicanze postoperatorie diventa evidente.

Escludendo la mortalità operatoria, le complicanze cardiopolmonari e le deiscenze anastomotiche perdono il loro effetto indipendente sulla prognosi, indicando che queste complicanze sono in primo luogo responsabili della mortalità operatoria stessa; tuttavia le complicanze postoperatorie multiple costituiscono un fattore prognostico indipendente anche dopo l'esclusione della mortalità operatoria dall'analisi statistica.

La classificazione di Lauren non influenza la prognosi: tuttavia questo risultato potrebbe rappresentare la conseguenza dell'adattamento dell'estensione dell'exeresi a questa classificazione da parte dei chirurghi.

La splenectomia non ha dimostrato alcun impatto sulla sopravvivenza in pazienti che avevano subito una gastrectomia totale senza resezione dell'esofago distale o della coda del pancreas; di conseguenza la splenectomia di principio non ha alcuna indicazione nel trattamento del carcinoma gastrico.

Da sottolineare il ruolo preminente dello stato linfonodale: la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti N0 (32.4% della popolazione dei pazienti comunque resecati e 41.7% dei pazienti con resezione R0) è stata 69.5% e 71.7%.

La prognosi peggiora sensibilmente quando più del 20% dei linfonodi asportati è metastatico.

Poiché questo rapporto può essere influenzato dal numero dei linfonodi asportati, una linfadenectomia sistematica dovrebbe migliorare la prognosi nei pazienti con metastasi linfonodali precoci.

Un definitivo miglioramento in termini di prognosi per la linfadenectomia radicale è stato confermato per pazienti allo stadio II e IIIA; poiché i tumori a questi stadio comprendono soltanto il 30% circa del totale dei pazienti reclutati, un effetto significativo della linfadenectomia non può essere messo in rilievo con l'analisi multivariata quando viene analizzato il totale della popolazione.

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con resezione R0 è stata del 47.8%.

In conclusione si sottolinea che lo stato linfonodale, la profondità di invasione del T, l'estensione della linfadenectomia in alcuni sottogruppi e la presenza di neoplasia residua, rappresentano fattori prognostici indipendenti.

La presenza di 3 o più fattori di rischio impatta negativamente sulla sopravvivenza.

Le complicanze operatorie rappresentano un fattore prognostico indipendente di grande importanza, in quanto persistente anche con l'esclusione della mortalità operatoria: questo, associato alla grande importanza del fattore R0, ribadisce che la tecnica chirurgica accurata è fattore di primaria importanza.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R et Al.: *Prognostic relevance of systematic lymphnode dissection in gastric carcinoma*. Br J Surg, 80:1015, 1993.
- 2) Roder JD, Bottcher K, Siewert JR, Busch R et Al.: *Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the gastric carcinoma study 1992*. Cancer, 72:7, 1089, 1993.

CAPITOLO 19

IL TRIAL AMERICANO

Nel 1986 la Commissione sul cancro dell'American College of Surgeons lanciò uno studio sul cancro dello stomaco usando i registri tumori degli ospedali americani nei quali esistevano programmi di ricerca sul cancro approvati dall'ACS.

Nell'Autunno 1987 fu inviato il protocollo che prevedeva un esame retrospettivo di due periodi separati di studio:

1) studio a breve termine, comprendente il reclutamento per ciascun centro di 25 pazienti operati dal Gennaio al Dicembre 1987;

2) studio a lungo termine, che prevedeva la registrazione di 25 pazienti operati dal Dicembre al Gennaio 1982, in ordine cronologico inverso.

Furono quindi valutati i risultati di 18365 pazienti provenienti da 700 istituzioni: di questi 7101 appartenevano allo studio a breve termine e 11264 a quello a lungo termine.

RISULTATI

I maschi rappresentavano il 63% dei casi, le femmine il 37%. Non furono rilevate differenze nella distribuzione per età e sesso nei due periodi. Dell'intera serie, 51.3% dei pazienti aveva un'età superiore a 70 anni. Tra le donne, il 58% era maggiore di 70 anni, mentre nei maschi questo accadeva solo nel 47.8%, suggerendo l'ipotesi che la malattia si manifesta nei maschi in età più precoce.

Tab. 1. Sede della neoplasia

<i>Sede</i>	<i>%</i>
1/3 superiore	30.5
1/3 medio	13.9
1/3 inferiore	26
Diffusi	10
Sconosciuta	19

Di rilievo l'alta incidenza dei tumori del terzo superiore e la relativamente bassa incidenza delle localizzazioni antropiloriche.

Tab. 2. Stadio

<i>Stadio</i>	<i>1982 (6742 pts) %</i>	<i>1987 (4354 pts) %</i>	<i>G1/G2</i>	<i>G3/G4</i>	<i>G scon.</i>
I	17.1	19.6	46.1	37.9	16
II	19.9	15.1	36.6	50.5	12.8
III	35.5	35.7	29.2	59.1	11.7
IV	30.5	29.6	24.2	60.3	15.6

I dati furono sufficienti a determinare lo stadio patologico in 11087 pazienti su 18365 (60.4%).

Non sono emerse differenze significative nella distribuzione per stadio tra i pazienti dei due periodi. Circa il 34% dei casi erano equamente divisi tra stadio I e II, il 36% era allo stadio III ed il 30% allo stadio IV. Tra i casi allo stadio I, il 42% era rappresentato da neoplasie T1N0M0.

Il grading mostrò una relazione inversa con lo stadio patologico: i tumori ben differenziati diminuirono dal 46% dello stadio I, al 36.6% dello stadio II, al 29.9% dello stadio III ed al 24.2% dello stadio IV.

I principali tipi istologici furono l'adenocarcinoma (84%), il carcinoma a cellule con castone (8.3%), il carcinoma mucinoso (2.8%). La classificazione di Lauren fu applicata soltanto a 1669 pazienti: 55% furono classificati come diffusi, il 31% come di tipo intestinale ed il 5% come misti.

Tab. 3. Sede della neoplasia e tipo di intervento chirurgico (dati su 10994 pts)

<i>Intervento</i>	<i>1/3 super. (3915)</i>	<i>1/3 medio (1794)</i>	<i>1/3 infer (3923)</i>	<i>diffusi (1362)</i>
gastrect. allargata	40.7	26.9	21.1	25.3
gastrect. subtotale	29.1	38.1	54.7	8.1
gastrect. totale	4.6	14.1	6	11.3
gastrect. NAS	1.9	2.4	1.8	1.9
biopsia linfonodale	1.7	0.7	0.7	2.1
L.E.	16.9	12.3	8.6	44
by-pass	1.8	2.6	5.6	4.9
escissione locale	1.4	2.3	0.8	0.8
altro	1.9	0.6	0.7	1.6

Il trattamento fu chirurgico di prima scelta nel 77% dei casi e fu associato a chemio o radioterapia complementare nel 34.7% dei casi. Del totale di 18365 pazienti, 13295 (72.4%) furono comunque sottoposti ad intervento: di questi il 77% ebbe una resezione gastrica, la frequenza della quale dipese dalla sede della neoplasia.

L'esplorazione chirurgica con o senza by-pass, biopsia o resezione fu portata a termine nel 74% dei pazienti con neoplasie del 1/3 superiore e medio; nei pazienti con neoplasia distale questa cifra fu dell'86% ed in quelli con neoplasia diffusa all'intero viscere fu del 78%.

La resezione gastrica per neoplasie prossimali, medie o distali fu applicata rispettivamente nel 79.9, 82.8 e 85% dei casi trattati chirurgicamente. Soltanto il 50.3% dei pazienti esplorati con cancro diffuso all'intero stomaco fu sottoposto a resezione.

Anche il tipo di intervento risente della sede della neoplasia: per i cancri distali, le gastrectomie subtotali o parziali furono applicate nel 55% dei casi, gastrectomie totali nel 6% e gastrectomie allargate nel 21%. I pazienti con neoplasie del terzo superiore ebbero una gastrectomia subtotale o parziale nel 29% dei casi, il 4.6% ebbe una gastrectomia totale ed il 40.7% una gastrectomia totale allargata.

La mortalità operatoria complessiva fu del 7.2%.

L'allargamento in genere fu esteso al colon in 747 casi, all'omento in 4270 casi, alla milza in 2378 casi al pancreas in 756, all'esofago in 3000.

La linfectomia della rete gastrica fu effettuata nel 47% dei casi e, nel 49% fu estesa ai linfonodi perigastrici; i linfonodi si dimostrarono metastatici nel 67% dei casi. La linfectomia del tripode fu effettuata nel 13.6% dei casi, quella dell'arteria epatica nel 6.2%, quella dell'arteria splenica nel 7.8%.

Metastasi linfonodali furono rinvenute nei linfonodi del tripode nel 57% dei casi, nel 37% nei linfonodi dell'arteria epatica e splenica.

Tab. 4. Linfectomia. Gruppi di linfonodi asportati nel corso della gastrectomia, valutati su 10236 pts

<i>Stazioni linfonodali</i>	<i>n. pts</i>	<i>%</i>
Gastrici	4813	47
Perigastrici	5009	48.9

A. Epatica comune	634	6.2
Tripode	1393	13.6
A. Splenica	802	7.8

Ne emerge che la linfettomia del tripode (D2 insufficiente) viene fatta solo nel 13.6% dei casi, quella epatica e splenica solo nel 6.2 e 7.8%; si tratta quindi nella stragrande maggioranza dei casi di linfettomie D1.

Tab. 5. Sopravvivenza

<i>Sopravv. 5 anni (9057 pts)</i>	<i>%</i>
globale	14
pts resecati	19
malattia-specifica *	26
stadio I	50
stadio II	29
stadio III	13
stadio IV	3

* *Calcolando solo i decessi per cancro*

La sopravvivenza fu del 59% per lo stadio IA e del 44% per l'IB.

L'effetto dell'infiltrazione dei margini di sezione fu valutato su 5496 pazienti: quelli con margini non infiltrati microscopicamente presentarono una sopravvivenza del 28%, che scendeva all'8% in quelli con margini microscopicamente invasivi ed al 3% in caso di positività macroscopica.

La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti resecati con margini di resezione non infiltrato fu del 32% per il terzo inferiore, del 38% per il terzo medio, del 20% per il terzo superiore. La sopravvivenza dopo gastrectomia per linite plastica fu del 12%.

La sopravvivenza a 5 anni in rapporto alla classificazione di Lauren fu valutata in 900 pazienti e risultò del 23% per il tipo intestinale, del 18% per il tipo misto e del 10% per il tipo diffuso; la differenza tra l'intestinale ed il diffuso risultò statisticamente significativa.

Tab. 6. Sopravvivenza in rapporto alla sede del T

<i>Sede del T</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>
1/3 superiore	2971	10
1/3 medio	1476	21
1/3 inferiore	2681	19
diffusi	1107	4

Tab. 7. Sopravvivenza in rapporto allo stadio TNM U.I.C.C. 1987

<i>Stadio</i>	<i>n. pts</i>	<i>sopravv 5 aa</i>
---------------	---------------	---------------------

IA	437	59
IB	672	44
II	1100	29
III A	1411	15
III B	914	9
IV	1991	3

Le differenze di sopravvivenza tra lo stadio IA ed IB sono statisticamente significative, come le differenze tra lo stadio II e gli stadi IB, IIIA, IIIB.

Tab. 8. Sopravvivenza in rapporto al grading

<i>Grading</i>	<i>n. pts.</i>	<i>Sopravv 5 aa (%)</i>
G1	899	24
G2	2233	17
G3	4785	11
G4	723	10

Le differenze tra G1 o G2 e G3 e G4 sono statisticamente significative.

Tab. 9. Neoplasie del terzo inferiore. Sopravvivenza a 5 a in rapporto al tipo di intervento

<i>Tipo di intervento</i>	<i>n pts</i>	<i>Sopravv 5 a (%)</i>
Gastrectomia totale	138	34
Gastrectomia subtotale	1220	26
Gastrectomia tot allargata	486	21

$p=0,01$

Tab. 10. Neoplasie del terzo medio. Sopravvivenza a 5 anni in rapporto al tipo di intervento

<i>Tipo di intervento</i>	<i>n. pts</i>	<i>Sopravv 5 a (%)</i>
Gastrectomia totale	155	31
Gastrectomia subtotale	406	38
Gastrectomia tot allargata	288	25

$p=0,06$

Nelle neoplasie diffuse a tutto l'organo le percentuali di sopravvivenza relative ai tre interventi si dimostrarono praticamente sovrapponibili; lo stesso accadde per le neoplasie a sede prossimale, dove le percentuali di sopravvivenza relative ai tre interventi si attestarono sul 15-18%.

LE RECIDIVE LOCALI

Nei pazienti trattati ad intento radicale nel 1982 , le recidive furono il 38.9%. La distribuzione ed il tipo di recidiva di entrambi i periodi furono messi in rapporto con la sede del tumore primitivo.

Tab. 11. Incidenza delle recidive in rapporto alla sede del T

<i>Recidiva</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>1/3 sup %</i>	<i>1/3 med %</i>	<i>1/3 inf %</i>	<i>diffuso %</i>
Locale	392	22	202 26	52 18	113 17	25 22
Regionale	350	19	131 17	49 18	149 23	21 18
A distanza	1067	59	432 57	178 64	389 60	68 60
tot	1809	—	765 —	279 —	651 —	114 —

L'intervallo libero mediano per la comparsa di recidive locali e regionali fu di 10.5 mesi, quello per le metastasi a distanza di 11.5 mesi.

In 96 pazienti nei quali il CEA fu disponibile, esso risultò elevato nella metà dei casi.

La recidiva fu trattata chirurgicamente nel 27% dei casi, con chemioterapia nel 32, con radioterapia nel 9% dei casi. Chirurgia fu associata a radioterapia e/o chemioterapia nel 18% dei pazienti.

DISCUSSIONE

I picchi di incidenza si ebbero nella VII ed VIII decade.

L'ADC fu la forma istologica più frequente. Nel limitato numero di casi in cui fu applicata la classificazione di Lauren, si riscontrò una prevalenza del tipo diffuso.

Per quanto riguarda il grading, i cancri G1 e G2 erano più comuni nelle neoplasie a stadio inferiore mentre i G3 e G4 erano prevalenti negli stadi più avanzati.

La prognosi è risultata essere legata allo stadio della malattia.

Solo una piccola percentuale di casi ebbe una dissezione linfonodale simile alla D2 giapponese; infatti il 13.6% dei pazienti ebbe una linfectomia del tripode celiaco, che rappresenta la linfectomia minima nella D2.

L'incidenza delle recidive locali e regionali risultò notevolmente elevata.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Wanebo KJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G et al: *Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons.* AnnSurg, 218(5):583, 1993.

CAPITOLO 20

I RISULTATI DELLA LINFOADENECTOMIA

1) IL TRIAL OLANDESE

Si tratta di un trial prospettico randomizzato che si propone di verificare la morbilità, la mortalità e l'efficacia terapeutica della linfadenectomia D2 nei confronti della D1.

Per assicurare condizioni standard di trattamento chirurgico e di classificazione patologica, furono strettamente applicate le linee guida della Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer. I linfonodi vennero quindi raggruppati in 16 stazioni e divisi in 4 livelli (da N1 a N4) e gli interventi classificati in base al livello di linfadenectomia (da D1 a D4).

La linfadenectomia D1 include la dissezione dei soli linfonodi perigastrici, cioè quelli numerati al massimo da 1 a 6 nella classificazione della JRS GC; la linfadenectomia D2 comprende invece, oltre ai precedenti, i linfonodi lungo i principali tronchi arteriosi a partenza dal tripode celiaco, e cioè le stazioni da 1 a 11 compresa.

Lo studio fu condotto con un alto controllo di qualità garantito da un chirurgo giapponese che agì da supervisor nei primi 6 mesi del trial nei quali furono istruiti 11 chirurghi olandesi che a loro volta furono presenti a garantire l'accuratezza della tecnica in tutti gli interventi successivi.

Pazienti

Sono stati reclutati 1078 pazienti; di questi ne furono eleggibili 996 e resecati ad intento curativo 711.

Tab. 1. Pazienti eleggibili

<i>Pazienti eleggibili</i>	<i>D1</i>	<i>D2</i>	<i>Tot.</i>
Totale	513	483	996
Resezione non curativa	133	152	285
Resezione curativa	380	331	711

Tab. 2. Caratteristiche di 711 pazienti randomizzati e resecati con finalità curative

<i>Caratteristiche di 711 pazienti resecati</i>		<i>D1</i>		<i>D2</i>	
		<i>n pts</i>	<i>%</i>	<i>n pts</i>	<i>%</i>
Età	< 60	115	30	116	35
	60 - 70	137	36	112	34
	> 70	128	34	103	31
Sesso	maschi	216	57	188	57
	femmine	164	43	143	43
Sede del T	> di 2/3	25	7	24	7
	1/3 sup	39	10	34	10
	1/3 medio	108	28	92	28
	1/3 inf	207	55	179	54
Resezione	totale	115	30	126	38
	distale	264	69	203	61
Allargamenti	milza	41	11	124	38

L'età mediana fu 64.9 (31-84) anni nel gruppo D1 e 63.1 nel D2. Entrambi i gruppi presentavano prevalenza del sesso maschile.

Più della metà dei tumori era localizzata nella parte distale dello stomaco e la gastrectomia distale fu l'intervento più comune.

La splenectomia e la pancreatectomia distale furono effettuate prevalentemente nel gruppo D2, a causa delle caratteristiche tecniche di questo intervento.

I due gruppi differirono per il numero di linfonodi asportati (D1 media 18.4, range 0-73 vs D2 31.5, range 0-106).

Risultati

Tab. 3. Complicanze post-operatorie in 711 pazienti resecati a finalità curativa

	D1		D2		p
	n pts	%	n pts	%	
Decessi p.o.	15	4	32	10	0.004
Complicanze	94	25	142	43	<0.001
Reinterventi	30	8	59	18	<0.001
Giorni di ricovero	18 (7-143)		25 (7-277)		<0.001

Tra i pazienti trattati con resezione curativa D1 o D2, la mortalità operatoria fu significativamente più alta dopo D2 che dopo D1 (10 vs 4%, p=0.004). La frequenza delle complicanze e dei reinterventi e la degenza ospedaliera furono tutte maggiori nel gruppo D2.

Tutte le complicanze si verificarono più comunemente nel gruppo D2 che nel D1, ma le deiscenze anastomotiche e le infezioni intraaddominali mostrarono le differenze più significative.

Tab. 4. Tipi di complicanze in pazienti sottoposti a resezione curativa

COMPLICANZE	D1		D2	
	n pts	%	n pts	%
Chirurgiche	72	19	140	43
Emorragia	8	2	15	5
Infez. Ferita	15	4	30	9
Deisc. anastomosi	16	4	30	9
Infez. intraaddom.	30	8	55	17
Fistola pancreatica	3	1	10	3
Non chirurgiche	45	12	78	24
Cardiache	14	4	17	5
Polmonari	23	6	49	15
Urinarie	6	2	5	2
Tromboemboliche	2	1	7	2
Altre	11	3	12	4

2) IL TRIAL INGLESE

Il Medical Research Council di Gran Bretagna ha lanciato nel 1986 un trial nazionale il cui obiettivo primario è di stabilire se la dissezione linfonodale D2 sia in grado di assicurare sopravvivenze migliori della D1 in una popolazione occidentale con cancro dello stomaco potenzialmente curabile.

Pazienti

Il reclutamento prevedeva pazienti affetti da carcinoma gastrico istologicamente provato e potenzialmente curabile. I criteri di esclusione erano rappresentati dall'intervento chirurgico eseguito in urgenza, dalla coesistenza di pregressi interventi chirurgici o di neoplasie in altra sede, dall'età inferiore a 20 anni, o da altre affezioni che avrebbero potuto rendere la gastrectomia D2 potenzialmente pericolosa.

I pazienti eleggibili furono coloro che rientravano nei criteri di classificazione della JRS GC che prevedevano S0-S2, P0, H0, N0-N7, cioè gli stadi I-III in assenza metastasi nei linfonodi paraortici infracolicici.

Quattrocento pazienti furono di conseguenza randomizzati e distribuiti nei due bracci D1 e D2.

La resezione D1 fu estesa ai linfonodi a non più di 3 cm di distanza dalla neoplasia, asportati in blocco con lo stomaco ed il grande omento.

La resezione D2 fu estesa alla borsa omentale ed ai linfonodi lungo il tripode celiaco fino all'aorta, ai linfonodi del legamento epatoduodenale e retroduodenali, ai linfonodi splenici e retropancreatici, a seconda della esatta localizzazione della neoplasia.

In entrambi i bracci una resezione distale fu eseguita per neoplasie antrali, mentre una gastrectomia totale fu eseguita per i cancri del terzo medio e superiore.

La mortalità operatoria fu considerata quella entro 30 gg dall'intervento.

Risultati

In un periodo di 7 anni furono randomizzati 400 pazienti provenienti da 32 centri.

La mortalità operatoria complessiva fu del 9% (37 pazienti), quella della D2 del 13% versus il 6% della D1 ($p < 0.04$).

La morbilità operatoria fu del 49% dopo D2, per pazienti con complicanze maggiori e potenzialmente fatali, versus il 31% dopo D1 ($p < 0.001$).

In particolare le fistole anastomotiche dopo D2 furono più del doppio che dopo D1; anche le complicanze cardiorespiratorie aumentarono in maniera significativa.

Le resezioni pancreatiche e la splenectomia raddoppiarono la morbilità (29% vs 65%) e la mortalità (8% vs 16%) nel gruppo D2.

Conclusioni

I risultati preliminari del trial dimostrano un aumento sostanziale della morbilità e mortalità operatoria con resezioni D2.

Analisi ulteriori dei pazienti sottoposti a pancreasectomia o splenectomia indicano che questi pazienti hanno presentato un aumento della morbilità operatoria, in accordo con quanto sostengono gli Autori Giapponesi che consigliano le tecniche di linfadenectomia "pancreas preserving".

Si ritiene dunque che la linfadenectomia di I livello debba ancora rappresentare il trattamento standard per il carcinoma dello stomaco nei paesi occidentali a meno che analisi successive sulla sopravvivenza a distanza dimostrino una differenza significativa tra la dissezione di I e II livello.

3) IL TRIAL TEDESCO

Questo trial non è randomizzato come i precedenti e non si propone di dimostrare l'efficacia della linfektomia come scopo principale.

Tuttavia, basandosi su uno studio di Wagner (6) sulle basi anatomiche della linfadenectomia nel cancro dello stomaco, si stabilì a posteriori che quando nel campione anatomopatologico erano presenti meno di 25 linfonodi, la linfektomia poteva essere definita standard, mentre poteva essere definita radicale quando nel campione erano presenti più di 25 linfonodi.

La linfektomia standard è stata poi identificata con la D1 e la radicale con la D2 della JRSGC.

Di conseguenza, dei 1654 pazienti comunque resecati, 558 sono stati sottoposti a linfektomia standard e 1096 a linfektomia radicale.

Dei 1182 resecati R0' 379 rispondevano ai requisiti della linfektomia standard, 803 alla linfektomia radicale.

L'analisi di questi dati ha fatto rilevare che:

1) la morbilità totale è stata del 29% per la linfektomia standard e del 30.6% per la linfektomia radicale. Delle varie complicanze considerate, le differenze percentuali rilevanti sono state:

a) ascesso, con il 3.2 % a carico della linfektomia standard vs 4.7% a carico della radicale nella casistica globale; interessante risulta l'incidenza della complicanza relativa alle due metodiche quando scorporata per stadio, con i valori più significativi allo stadio IA (3 vs 5.4%), allo stadio II (1 vs 2.8%), allo stadio IV (1.9 vs 4%);

b) complicanze cardiopolmonari 7% per la standard vs 10.2% per la radicale allo stadio IB (9.5 vs 9.3 nella casistica globale).

2) la mortalità a 30 gg globale è stata del 5% per entrambe le procedure;

3) la mortalità a 90 gg è stata del 10% per la standard vs il 10.9% per la radicale per i dati globali.

Le differenze più evidenti si sono avute allo stadio IA (3 vs 5.4 %) e IIIB (7 vs 10.6 %).

A fronte di risultati immediati praticamente sovrapponibili, l'analisi multivariata della sopravvivenza ha fatto rilevare che la linfektomia radicale rappresenta un fattore prognostico indipendente sulla sopravvivenza per gli stadi II e IIIA, con differenze statisticamente significative (55.2 vs 26.8% e 38.4 vs 25.3%).

Tab. 5. Risultati della linfadenectomia.

<i>Linfektomia</i>	<i>Standard (%)</i>	<i>Radicale (%)</i>
Morbilità	29	30.6
Mortalità 30 gg	5.2	5
Mortalità 90 gg	10	10.9
Sopravv 5 aa Stadio II	26.8	55.2
Sopravv. 5 aa Stadio IIIA	25.3	38.4

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bonenkamp JJ, Bunt AMG, van de Velde CHJ: *Gastric cancer: a prospective randomized trial of surgical treatment*. *Onkologie* 15:133, 1992.
- 2) Bonenkamp JJ, Bunt AMG, van de Velde CJH, Sasako M, Boon MC: *Radical lymphadenectomy for gastric cancer. A prospective randomized trial in the Netherlands*. *Surg Oncol North Am* 2(3), July 1993.
- 3) Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M et Al: *Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients*. *Lancet* 345:745, 1995.
- 4) Fayers P, Cuschieri A, Craven J, Fielding J, Bancewicz J: *Postoperative morbidity and mortality in a randomised controlled trial comparing D1 and D2 resections: the U.K. experience*. *Proceedings of the 1st International Gastric Cancer Congress (Kyoto, 1995)*. Monduzzi, Bologna Italy, pp 43-46, 1995.
- 5) Siewert JR, Botcher K, Roder JD, Busch R et Al: *Prognostic relevance of systematic lymphnode dissection in gastric carcinoma*. *Br J Surg*, 80:1015, 1993.
- 6) Wagner PK, Ramaswamy A, Ruschoff J, et Al: *Lymphnode counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer*. *Br J Surg* 78:825, 1991.

CAPITOLO 21

IL TRIAL FRANCESE. LA RESEZIONE VISCERALE: gastrectomia totale versus subtotale

Dal 1980 al 1985 l'AURC (Association Universitaire de Recherche en Chirurgie) e l'ARC (Association de Recherche en Chirurgie) hanno condotto un trial prospettico multicentrico randomizzato sul trattamento chirurgico del cancro gastrico antrale resecabile ad intento radicale.

I criteri di elegibilità prevedevano il reclutamento di pazienti di ogni età e sesso affetti da carcinoma dell'antro gastrico. L'antro fu definito dai limiti anatomici del piloro e da una linea trasversa tracciata alla giunzione tra i segmenti orizzontale e verticale della piccola curva. Criteri addizionali per l'inclusione furono che la neoplasia dovesse essere limitata allo stomaco in assenza di metastasi a distanza.

I criteri per l'esclusione furono:

- 1) sospetto early cancer;
- 2) limite plastica;
- 3) apparenza macroscopica di metastasi linfonodali della giunzione cardioesofagea o della regione splenopancreatica;
- 4) insufficienza renale o cardiaca, diabete, arteriti, obesità, cirrosi epatica, recente infarto miocardico.

TRATTAMENTO

La gastrectomia totale (GT) non fu estesa routinariamente alla milza. La ricostruzione fu effettuata con una esofagodigiunostomia alla Roux. La gastrectomia subtotale (GST) fu una gastrectomia subtotale distale e la ricostruzione effettuata fu una BII. In entrambe le tecniche fu richiesta l'associazione della omentectomia, della legatura dei vasi gastrici di sinistra all'origine, e la transezione del duodeno al livello dell'arteria gastroduodenale.

I linfonodi regionali (pilorici, gastrici sin, epatici e cardiaci) vennero asportati routinariamente. Tutti i pazienti furono sottoposti a follow up a 4, 6, 12 mesi durante il primo anno e successivamente una volta all'anno per almeno tre anni.

PAZIENTI

Duecentouno pazienti furono inclusi nello studio. Trentadue pazienti furono esclusi perché non soddisfacevano i criteri di elegibilità. Dei 169 validi per l'analisi statistica, 76 ebbero una GT e 93 una GST.

I due gruppi risultarono bilanciati per età e sesso; le dimensioni della neoplasia furono 5 ± 3 cm per le GST e 4 ± 2 cm per le GT. I reperti patologici furono simili nei due gruppi quanto ad invasione della parete gastrica,

metastasi linfonodali, tipo istologico. L'unica differenza fu rappresentata dal margine di clearance prossimale, 10 cm nella GT, 7,5 cm nella GST

Tab. 1 - Variabili clinico-patologiche.

<i>Variabili</i>	<i>GT (76)</i>	<i>GST (93)</i>
Età<65a	28%	34%
Sesso maschile	66%	60%
Dimensioni (cm)	4 ± 2	5 ± 3
Invasione sierosa +	59%	58%
N0	46%	44%
N+	54%	56%
ADC G1	53%	55%
ADC G3	35%	38%
Ca colloide	12%	7%

RISULTATI IMMEDIATI

Vi furono 4 decessi postoperatori (2.4%), uno nel gruppo GT(1.3%) e tre nel GST(3.2%). Le cause dei decessi furono la broncopolmonite in due casi, insufficienza renale in un caso, sconosciuta in un caso. Le complicanze non letali furono 25 nel gruppo TG (33%) e 32 nel gruppo GST (34%).

Tab. 2 - Morbilità operatoria.

<i>Complicanze</i>	<i>GT (76)</i>	<i>GST (93)</i>
Sepsi	5	8
Pancreatite	1	0
Fistola	7	5
Inf. Ferita	4	5
Polmonari	6	9
Cardiache	2	4
Urinarie	3	5
Totale	25 (32%)	32 (34%)

RISULTATI A DISTANZA

Non vi fu differenza nella sopravvivenza a distanza tra i due gruppi. La sopravvivenza fu strettamente legata alla presenza di metastasi linfonodali eed al grado di invasione della parete gastrica con e senza invasione sierosa. La sopravvivenza a 5 anni con e senza coinvolgimento linfonodale fu del 18 e 69% (p<0.001), quella con e senza invasione sierosa fu del 16 e 74% (p<0.001).

L'estensione della resezione gastrica non ha influenzato la sopravvivenza globale dei due gruppi paragonati, che risultò del 48%; le percentuali di sopravvivenza a distanza sono state sovrapponibili anche considerando i soli pazienti N0 o N+ o i pazienti con o senza invasione della sierosa.

Questo studio è stato il primo studio prospettico randomizzato ad affrontare il problema dell'estensione dell'exeresi sul viscere nei carcinomi gastrici a sede distale.

I risultati hanno confermato che la GT non aumenta la morbilità e mortalità postoperatorie nei confronti della GST, ma hanno anche mostrato che i risultati dei due tipi di resezione sono sovrapponibili in termini di sopravvivenza.

La bassa mortalità operatoria, nei confronti di altre casistiche europee, può essere spiegata con la selezione dei pazienti, essendo stati esclusi quelli a rischio specifico con pregresso infarto miocardico recente.

I risultati del trial sono in contrasto con le esperienze della letteratura occidentale, che riportano mortalità operatoria più elevata per la GT nei confronti della GST. Tuttavia, negli studi retrospettivi, di solito la GT viene preferita nei casi di neoplasie più estese ed avanzate. La causa principale di elevata mortalità nella GT è di solito rappresentata dalla fistola anastomotica. Le fistole nel presente studio sono state 12 (7.1%), di cui 7 dopo GT (9%) e 5 dopo GST (5%). Tutti i pazienti sono stati trattati con terapia medica e sono guariti.

La sola differenza nei risultati immediati tra i due tipi di intervento è rappresentata dalla più elevata frequenza di splenectomie dopo GT. Nonostante alcuni chirurghi partecipanti al trial fossero favorevoli alla splenectomia di elezione nella GT, tuttavia è innegabile che la GT aumenti il rischio di lesioni spleniche accidentali.

La sopravvivenza a 5 anni piuttosto alta (48%) è probabilmente dovuta ai fattori di esclusione, quali la linite plastica o i tumori estesi ad altri organi.

Lo studio conferma l'importanza dell'infiltrazione sierosa e del coinvolgimento linfonodale come principali fattori prognostici.

Lo studio conclude affermando che, nei pazienti con carcinoma gastrico antrale operati ad intento radicale, la GT di elezione non aumenta la mortalità operatoria; la GT e la GST assicurano le stesse sopravvivenze a distanza, indipendentemente dal grado di infiltrazione della sierosa e dalla presenza di metastasi linfonodali, che sono i fattori che maggiormente influenzano la prognosi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL et al.: *Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study.* Ann Surg 209(2):162, 1989.

CAPITOLO 22

LA SURVEY NAZIONALE ACOI

L'Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani ha promosso una Survey Nazionale sul cancro dello stomaco che si è strutturata in due studi Multicentrici: il primo, retrospettivo, ha raccolto l'esperienza di 26 Divisioni di Chirurgia Italiane nel periodo 1961-1985 (1, 2, 3, 4); il secondo, prospettico, ha visto la partecipazione di 56 Divisioni Chirurgiche, costituite nello Italian Stomach Cancer Group, ed ha reclutato oltre 4000 casi operati dal 1/1/86 al 31/12/90.

LO STUDIO RETROSPETTIVO

I dati della ricerca sono relativi all'attività di 26 Divisioni Ospedaliere di chirurgia in un arco di tempo di 25 anni.

La casistica, relativa solo a pazienti in follow up dalla data dell'intervento al marzo 1986 o alla data di morte, comprende 3074 casi operati dal 1961 al 1985.

Risultati immediati

Dell'intera casistica sono stati utilizzati solo i primi 2000 casi di adenocarcinoma, comunque sottoposti ad intervento di exeresi, suddivisi secondo la stadiazione TNM della UICC 1978.

Di questi 1280 erano di sesso maschile e 720 femminile. La massima incidenza si è avuta nella VI decade (713 casi pari al 35.6%), seguita dalla VII (504 casi pari al 25%), dalla V (421 casi, 21%), dalla IV (189 casi, 9.4%), dalla VIII (73 casi, 3.5%), dalla II (8 casi, 0.4%).

La distribuzione topografica della neoplasia in ambito gastrico è riportata in tabella 1.

Tab. 1 - Distribuzione delle neoplasie per sede.

<i>Sede</i>	<i>n. pts.</i>	<i>%</i>
terzo inferiore	1102	55
terzo medio	505	25
cardias	135	7
fondo	96	5
diffuse	96	5
moncone	66	3

Non è stato possibile in questo Studio fare un'accurata disamina delle varietà istologiche della neoplasia. La divisione secondo lo stadio TNM UICC del 1978 è la seguente (Tab. 2):

Tab. 2 - Suddivisione sec lo Stadio.

<i>Stadio</i>	<i>n. pts</i>	<i>%</i>
I	234	11.7
II	494	24.7
III	1011	50.5
IV	261	13

L'incidenza dello early gastric cancer è stata del 13.5%.

L'indice di resecabilità è risultato del 65%.

La gastrectomia totale fu eseguita in 910 casi pari al 45.5%, mentre a resezione gastrica subtotale distale furono sottoposti 1060 pazienti, pari al 53%; la resezione polare superiore fu effettuata soltanto in 30 casi.

La mortalità operatoria complessiva nei primi 30 gg è stata del 7.1% per 138 pazienti su 1939 operati presi in considerazione: la mortalità secondo lo stadio ed il tipo di exeresi viene riportata nella tabella 3.

Tab. 3. Mortalità operatoria secondo lo stadio ed il tipo di exeresi.

<i>Stadio</i>	<i>Gastrectomia subtotale</i>		<i>Gastrectomia totale</i>		<i>Totale</i>
	<i>n. pts</i>	<i>%</i>	<i>n. pts</i>	<i>%</i>	
I	4/171	2.4	1/58	1.7	
II	10/289	3.4	9/190	4.7	
III	26/445	5.8	65/540	12	

IV	8/127	6.3	15/119	12.6	
Totale	48/1032	4.6	90/907	9.9	138/1939 (7.1%)

Lo scorporo dei dati per tipo di intervento ha fatto rilevare mortalità operatoria del 4.6% per la gastrectomia subtotale distale e del 9.9% per la gastrectomia totale.

Risultati a distanza

L'analisi della sopravvivenza è stata eseguita solo su una parte dei 2000 casi in esame. Non sono stati utilizzabili 172 pazienti operati da meno di un anno, 81 pazienti con follow-up incompleto, 138 casi deceduti nel postoperatorio, 58 deceduti per altra causa e 3 casi con stadiazione non definita. Di conseguenza l'indagine sulla sopravvivenza è stata eseguita su 1548 pazienti dei quali 744 con un periodo di osservazione superiore a 5 anni.

La sopravvivenza a 5 anni suddivisa per stadio è risultata dell'86% per lo stadio I, del 65% per il II, del 28% per il III, del 10% per il IV.

L'analisi della sopravvivenza dopo i due diversi tipi di intervento ed a seconda dello stadio della malattia, non ha mostrato differenze significative tra i due interventi (Fig. 1).

Per le sole neoplasie antrali considerate separatamente, la sopravvivenza a tre anni in relazione all'estensione dell'exeresi è stata del 52.9% dopo gastrectomia totale e del 58.8% dopo gastrectomia subtotale. Il relativamente basso numero di pazienti sottoposti a gastrectomia totale per neoplasie antrali non ha consentito una comparazione statisticamente accettabile a maggior distanza dall'intervento. Anche nelle neoplasie antrali la sopravvivenza appare strettamente correlata allo stadio (Tab. 4).

Tab. 4 - Sopravvivenza a tre anni delle neoplasie antrali secondo lo stadio e il tipo di intervento.

Stadio	GT (%)	GST (%)
I	80	89.8
II	84.8	69.2
III	47	49.2
IV	13.3	11.8

La sopravvivenza a cinque anni dello early gastric cancer è risultata del 72.5 % per i T1N0 e del 60% per i T1N1.

LO STUDIO PROSPETTICO

Lo studio ha previsto l'arruolamento dei pazienti operati per carcinoma gastrico nel periodo 1/1/1986 - 31/12/1990 in 56 Divisioni di Chirurgia Ospedaliere distribuite sul territorio nazionale.

Risultati immediati

Sono stati reclutati complessivamente 4278 pazienti, di cui il 61.4% di sesso maschile (2628) ed il 38.6% di sesso femminile (1650) con un rapporto M/F di 1.59.

La distribuzione per fasce di età è riportata nella tabella 5:

Tab. 5 - Distribuzione per fasce di età.

<i>Decadi</i>	<i>n. pazienti</i>	<i>%</i>
III	28	0.6
IV	80	1.9
V	267	6.2
VI	677	15.8
VII	1301	30.5
VIII	1495	35
IX	428	10

I picchi di incidenza cadono nella VIII e nella VII decade.

I gruppi sanguigni più frequenti sono risultati lo A positivo (36.1%) e lo 0 positivo (35.4%).

La familiarità è risultata assente nell'82% dei pazienti, presente per neoplasie gastrointestinali nel 12% dei casi e per altre neoplasie nel 6%.

Il 3% dei pazienti era stato già affetto da un'altra neoplasia, mentre il 2% aveva già sofferto di altra neoplasia del tratto gastrointestinale.

La distribuzione percentuale delle neoplasie nelle varie sedi è riportata nella tabella 6.

Tab. 6 - Sede della neoplasia.

<i>Sede</i>	<i>Cardias</i>	<i>Fondo</i>	<i>1/3 medio</i>	<i>1/3 Infer</i>	<i>Diffusi</i>	<i>Moncone</i>	<i>Totale</i>
N. pts	271	192	996	2106	442	269	4276
%	6.4	4.5	23.3	49.3	10.3	6.3	

In 2 pazienti la sede era sconosciuta.

La stadiazione ha seguito i criteri del TNM UICC del 1987; vengono riportate le distribuzioni percentuali rilevate per ciascun parametro (Tabb. 7 e 8).

Tab. 7 - Parametro T.

<i>Param T</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>	<i>Tx</i>	<i>Tot.</i>
N. pts	553	791	1414	1320	200	4278
%	13	18.5	33	30.9	4.6	

Tab. 8 - Parametro N.

<i>Parametro N N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>	<i>Nx</i>	<i>Tot.</i>	
N. pts	1288	1038	1222	341	389	4278
%	30.1%	24.3	28.6	8	9	

Il rapporto tra l'incidenza delle metastasi linfonodali e la profondità di penetrazione della neoplasia nei vari strati della parete gastrica è quasi sempre costante (Tab. 9): l'incidenza degli N0 decresce con il crescere del T, dall'83.8% del T1 al 10.4% dei T4; al contrario l'incidenza di positività delle stazioni di I, II e III livello aumenta con il crescere del T: gli N2 passano dal 4.1% per il T1 al 49.3% per il T4, gli N3 dallo 0.4 al 21.8%. Unica

eccezione è rappresentata dall'incidenza delle metastasi nelle stazioni di I livello, che cresce regolarmente con il T fino ai T3, ma presenta un decremento per i T4, dovuto probabilmente alla mancata registrazione della positività di questa stazione dato l'alto numero di interventi a finalità palliativa.

Tab. 9 - Incidenza di metastasi linfonodali in rapporto al parametro T.

	<i>T1 (%)</i>	<i>T2 (%)</i>	<i>T3 (%)</i>	<i>T4 (%)</i>
N0	83.8	50.6	21.4	10.4
N1	11.6	33.1	36	18.5
N2	4.1	14.7	37.3	49.3
N3	0.4	1.5	5.2	21.8

Il 72.4 dei pazienti sono risultati M0 (3096), il 21.3% (910) M1, mentre in 271 (6.3%) di essi il parametro M non è stato specificato.

I pazienti sono stati stadiati sia secondo la classificazione TNM UICC del 1987 che secondo la classificazione del 1978, per consentire il raffronto con i risultati dello studio retrospettivo (Tabb. 10 e 11).

Tab. 10 - Stadiazione (UICC 1987).

<i>Stadio</i>	<i>IA</i>	<i>IB</i>	<i>II</i>	<i>IIIA</i>	<i>IIIB</i>	<i>IV</i>	<i>Tot.</i>
N. pts	466	455	555	678	559	1565	4278
%	10.9	10.6	13	15.9	13	36.6	

Tab. 11 - Stadiazione (UICC 1978).

<i>Stadio</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
N. pts	503	676	1616	1454
%	11.7	15.8	37.8	34

In 29 pazienti quest'ultima stadiazione non fu possibile.

Per quanto riguarda l'istologia gli adenocarcinomi furono 3984 (93%), i carcinomi solidi 234 (5.5%); in 60 casi questo parametro non fu specificato.

Il Grading risultò G1 in 444 casi (10.4%), G2 in 1194 casi (28%), G3 in 1485 casi (34.5%), non specificato in 1155 casi (27%).

Gli early gastric cancer sono stati 553 (13%): di questi 356 (64.4%) sono risultati localizzati nel terzo inferiore dello stomaco.

Per quanto riguarda la diffusione linfatica dello egc, i linfonodi sono risultati indenni nell'83% dei casi: le metastasi nelle stazioni di I livello erano presenti nell'11.6%, in quelle di II livello nel 4.1% dei casi, in quelle di III livello nello 0.4%.

All'atto della laparotomia, la neoplasia è apparsa localizzata al viscere in 2881 casi, mentre in 1397 era presente diffusione ad altri organi, unica in 733 casi, multipla in 632 (Tab. 12).

Tab. 12 - Diffusione neoplastica all'atto della laparatomia.

	<i>N.pts</i>	<i>%</i>	<i>Sede</i>	<i>N. pts</i>	<i>%</i>
Unica	733	17.1	fegato	240	32.8
—	—	—	pancreas	156	21.3
—	—	—	peritoneo	100	13.7
—	—	—	colon t-mesocol	101	13.8
—	—	—	diaframma	12	1.6
—	—	—	esofago	11	1.5
—	—	—	ovaio	2	0.3
—	—	—	altro	111	15
Multipla	632	14.8	—	—	—
Sconosciuta	32	0.8	—	—	—
Totale	1397	32.7	—	—	—

L'intervento è stato eseguito a finalità curativa in 2770 pazienti, pari al 65% della casistica, a finalità palliativa in 1486 pazienti (35%); in 22 casi la finalità operatoria non è stata dichiarata.

I pazienti resecati sono stati 3373, i non resecati 833, mentre l'indice di reseccabilità è stato del 78.8%. La gastrectomia subtotale distale ha inciso per il 43.5%, la totale per il 34.3, la resezione polare superiore per l'1%. Nella tabella 13 sono riportati i vari tipi di intervento resettivi e non resettivi.

Tab. 13 - Tipi di intervento chirurgico

<i>Tipo di chirurgia</i>	<i>N. pts</i>	<i>%</i>	<i>Tipo intervento</i>	<i>N. pts</i>	<i>%</i>
Resettiva	3373	78.8	Gastrect Subtot	1860	43.5
—	—	—	Gastrect Totale	1466	34.3
—	—	—	Res Pol Sup	47	1.1
Non Resettiva	833	19.6	LE	501	11.7
—	—	—	GEA	305	7.1
—	—	—	Endoprotesi	27	0.6
—	—	—	Bypass esof-dig	5	0.1
Miscellanea	67	1.6	—	67	1.6
Totale	4278	100	—	4278	100

La mortalità operatoria complessiva è risultata dell'8.8%; la causa di morte è stata attribuita per lo più a complicanze di carattere generale (Tab. 14).

Tab. 14 - Mortalità Operatoria.

<i>Mortalità da</i>	<i>N. pts</i>	<i>%</i>
Complicanze Chirurgiche	96	2.2
Complicanze Generali	235	5.5
Cause Sconosciute	45	1.1
Totale	376	8.8

La mortalità operatoria è stata del 6.9% dopo chirurgia resettiva, ed in particolare dell'8.1% dopo gastrectomia totale, del 6% dopo resezione subtotala e del 4.3% dopo resezione polare superiore; in seguito a chirurgia non resettiva si è riscontrata mortalità del 16.6% (Tab. 15).

Tab. 15 - Mortalità Operatoria dopo chirurgia resettiva e non resettiva.

<i>Chirurgia</i>	<i>N. pts</i>	<i>N. decessi p.o.</i>	<i>%</i>	<i>GT</i>	<i>GST</i>	<i>RPS</i>
Resettiva	3373	232	6.9	119/1466 (8.1%)	111/1860 (6%)	2/47 (4.3%)
Non Resettiva	838	131	16.6	—	—	—
N.S.	67	13	19.4	—	—	—
Tot.	4278	376	8.8	—	—	—

La mortalità operatoria dopo chirurgia resettiva è risultata direttamente dipendente dalla stadio (Tab. 16).

Tab. 16 - Mortalità Operatoria dopo chirurgia resettiva per stadio.

<i>Stadio</i>	<i>GT dec p.o./n. pts</i>	<i>%</i>	<i>GST dec p.o./n. pts</i>	<i>%</i>
IA	4/121	3.3	4/330	1.5
IB	5/163	3.1	12/281	4.3
II	8/238	3.4	13/304	4.2
IIIA	18/312	5.8	21/342	6.1
IIIB	24/277	8.7	26/251	10.3
IV	60/355	17	35/352	10
Totale	119/1466	8.1	111/1860	6

I due decessi su 47 Resezioni Polari superiori non sono stati considerati.

Per quanto riguarda la ricostruzione, le tecniche più frequentemente adottate sono state la Billroth II dopo gastrectomia subtotala distale e la Roux dopo gastrectomia totale (Tabb. 17 e 18).

Tab. 17 - Tecnica ricostruttiva dopo gastrectomia subtotala.

<i>Ricostruzione</i>	<i>n. pts</i>	<i>%</i>
Billroth II	858	46.1
Reykel - Polya	214	11.5
Billroth I	427	23.1
Roux	284	15.2
Miscellanea	52	2.8
N.S.	25	1.3
Totale	1860	100

Tab. 18 - Tecnica ricostruttiva dopo gastrectomia totale.

<i>Ricostruzione</i>	<i>n. pts</i>	<i>%</i>
Roux	1058	72.2
Sweet-Allen (ansa ad omega)	137	9.3
Moricca	110	7.5
Mouchet-Camey	61	4.2

Longmire-Henley	10	0.7
Esogago-Duodeno	1	0.1
Miscellanea	68	4.6
N.S.	21	1.4
Totale	1466	100

Risultati a distanza

La sopravvivenza a 5 anni globale, mortalità operatoria esclusa, su 3078 pazienti con follow-up sufficiente è stata del 31.5% (Fig. 2).

Lo scorporo secondo lo stadio ha fatto rilevare percentuali di sopravvivenza del 75.6% allo stadio IA, del 64% al IB, del 43% al II, del 30.3% al IIIA, del 19.6% al IIIB, dello 0.5% al IV (Fig. 3).

La sopravvivenza a 5 anni per interventi a finalità curativa è stata del 39.2% (Fig. 4); la stratificazione per stadio ha fatto rilevare il 75.6% allo stadio IA, il 65.5% al IB, il 44.6% al II, il 31.6% al IIIA, il 22.4% al IIIB, il 14.8% al IV (Fig. 5).

Lo scarto di quasi 8 punti percentuali tra la sopravvivenza globale e quella per interventi curativi è dovuto principalmente a quanto avviene nel IV stadio, nel quale si collocano neoplasie con metastasi a distanza e neoplasie localmente avanzate che, opportunamente resectate, possono dare risultati a distanza relativamente soddisfacenti (14.8%).

Il calcolo della sopravvivenza a 5 anni messa in relazione alla sede della neoplasia ed alla finalità operatoria curativa, ha fatto rilevare valori del 51% per i tumori antrali, del 45% per quelli del corpo, del 28.8% per il fondo, del 18.3% per i cancro diffusi a più di due regioni dello stomaco, del 30.3% per il cardias, del 25.9% per il moncone gastrico (Fig. 6).

La sopravvivenza a 5 anni per il parametro T è risultata del 74% per il T1, del 50.4% per il T2, del 32% per il T3, del 20.9% per il T4 (Fig. 7).

Per quanto riguarda il parametro N, la sopravvivenza è stata del 63.6% per l'N0, del 35% per l'N1, del 21.6% per l'N2 e del 15.7% per l'N3 (Fig. 8).

Lo Egc ha dimostrato sopravvivenze a 5 anni del 75.6% per i casi T1N0 e del 68.9 per i T1N1 (Fig. 9); gli Egc antrali hanno fatto rilevare sopravvivenza del 69.8% dopo GST e dell'82.1% dopo GT (Fig. 10).

La sopravvivenza globale dopo Gst è stata del 41.3%, dopo Gt del 35.5% (Fig. 11).

La sopravvivenza per neoplasie antrali operate a finalità curativa è stata del 49.8% dopo GST e del 49.4 dopo GT (Fig. 12).

L'incidenza delle recidive locoregionali è risultata del 19.9% su 2211 pazienti con follow-up sufficiente. Le recidive a sede unica sono state 143 (6.5%), quelle a sedi multiple 283 (12.8%); le recidive a sede unica si sono verificate sull'anastomosi in 42 casi (1.9%), nel letto gastrico in 30 casi (1.4%), con carcinosi peritoneale in 71 casi (3.2%). La progressione di malattia si è verificata con metastasi epatiche in 129 casi (5.8%).

Discussione

I due studi ACOI, retrospettivo 1961-85 (3074 casi) e prospettico 1986-1990 (4278 casi), per un totale di 7352 casi, nonostante siano diversi tra loro anche come epoca di raccolta dati consentono alcune interessanti considerazioni comparative.

Il rapporto tra i sessi è passato dall'1.8 all'1.6.

L'incidenza per fasce d'età si è spostata in avanti: nel periodo 1961-85 la massima incidenza si è avuta nella VI decade, mentre nel periodo successivo è andata a cadere nell'VIII decade (35%).

La distribuzione topografica della neoplasia in ambito gastrico ha subito alcune variazioni: si è registrata una diminuzione di incidenza delle neoplasie del terzo inferiore (dal 55 al 49.3%) a favore delle neoplasie diffuse che sono raddoppiate (dal 5 al 10.3%), mentre le localizzazioni cardiali, fundiche e del terzo medio hanno presentato lievissime variazioni; da rilevare il raddoppiamento di incidenza dei carcinomi del moncone, che passano dal 3 al 6.3%.

Allo scopo di rilevare le differenze di stadio tra i due gruppi, la casistica dello studio prospettico è stata stadiata anche con il TNM del 1978: dal confronto tra le due serie è emerso che il primo stadio presenta incidenza

identica, mentre si registra una diminuzione percentuale del II e III stadio a tutto vantaggio del IV, che appare quasi triplicato, evidentemente per una maggiore aggressività chirurgica nel secondo, più recente, periodo.

La percentuale dello early gastric cancer è rimasta immutata.

La sopravvivenza dello egc è stata del 72.5% per i T1N0 e del 60% per i T1N1 nello studio retrospettivo; nello studio prospettico i valori sono risultati rispettivamente del 75.6% e del 68.9%.

Rispetto al periodo precedente dunque, la diagnosi precoce non ha fatto registrare alcun progresso; tuttavia la sopravvivenza a cinque anni dello early gastric cancer ha fatto registrare un incremento di 3 punti percentuali per le neoplasie in stadio IA e di ben 9 punti per quelle in stadio IB, a testimoniare che il miglioramento delle conoscenze sulla diffusione linfatica del carcinoma gastrico precoce ha comportato negli ultimi anni linfectomie più estese.

L'aumento dell'incidenza delle neoplasie al IV stadio, in associazione allo spostamento in avanti della fascia di età a massima incidenza, va considerato anche nella prospettiva di una chirurgia tendenzialmente più aggressiva, come pure dimostra l'incremento dell'indice di reseccabilità, passato dal 65 al 78.8%.

La mortalità operatoria per interventi resettivi è passata dal 7.1 al 6.9%: se si rapporta questo dato all'età media dei pazienti, all'incremento dell'indice di reseccabilità ed al rilievo dell'alta percentuale di mortalità per cause generali, ne deriva un'immagine di grande qualità della chirurgia ospedaliera italiana.

La mortalità dopo gastrectomia subtotale è lievemente aumentata, forse perchè questo intervento viene spesso portato a termine nelle reseccioni palliative, nei pazienti più anziani ed in genere a rischio più elevato; al contrario, la mortalità dopo gastrectomia totale è passata dal 9.9 all'8.1%, a testimoniare che questo intervento è divenuto affidabile e sicuro nelle mani della gran parte dei chirurghi del nostro Paese.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Santoro E, Garofalo A, Scutari F: *Gastrectomia totale e subtotale per cancro: analisi dei risultati in base al TNM. Studio policentrico su 2000 casi*. Chir Gen-Gen Surg VII:167, 1986.
- 2) Santoro E, Garofalo A: *Prognosi del carcinoma gastrico. La sopravvivenza dopo gastrectomia totale di principio e di necessità*. Atti 88° Congresso Società Italiana di Chirurgia, Roma 1986.
- 3) Santoro E, Garofalo A, Scutari F e coll.: *Cancro dello stomaco. Studio retrospettivo multicentrico su 3024 pazienti operati*. Chirurgia 3:319, 1990.
- 4) Santoro E, Garofalo A, Scutari F: *Early gastric cancer: total gastrectomy vs. distal resection. Results of a study of 271 cases*. Hepato-Gastroenterol 38:427, 1991.

Appendice

Hanno partecipato alla Survey Nazionale ACOI:

– per lo Studio Retrospettivo 1961-1985:

A. AMBROSINI	I Div Chir Gen	Osp Predabissi	(Melegnano-Mi)
F. BADELLINO	I Div Chirurgia	Ist Tumori	(Genova)
L. BOFFI	I Div Chir Gen	Osp Careggi	(Firenze)
C. CARLON	I Div Chir Gen	Osp Civile	(Padova)
R. CAVALIERE	III Div Chirurgia	Ist Regina Elena	(Roma)
G. CUCCHIARA	Div Chir Gen	Osp S. Giov. Calibita-FBF	(Roma)
R. de NUNNO	II Div Chir Gen	Osp F.B.F. e Oftalmico	(Milano)
M. FELLONI	Div Chir Gen	Osp Civile	(Copparo-Fe)
A. FUMAROLA	Div Chir Gen	Osp Civile	(Camerino-Mc)
M. GAZZANIGA	I Div Chir Gen	Osp S. Martino	(Genova)
B. LAURIA	Div Chir Gen	Osp Civile	(Alcamo-Tp)
F. LUNGAROTTI	Div Chir Gen	Osp Civile	(Pesaro)
P. MASCAGNI	Div Chir Gen	Osp S. Filippo Neri	(Roma)
C. MASSIMO	II Div Chir Gen	Osp Careggi	(Firenze)
G. MATTIOLI	II Div Chir Gen	Osp Maggiore	(Bologna)
U. MERCATI	I Div Chir Gen	Osp Silvestrini	(Perugia)
F. MORICCA	Div Chir Gen	Osp Civile	(Bra-Cn)

A. PETRASSI	Div Chir Gen	Osp dell' Annunziata	(Cosenza)
L. PERUZZO	Div Chir Gen	Osp S. Anna	(Como)
A. POMIDORI	Div Chir Gen	Osp Civile	(Popoli-Pe)
R. ROSSI	Div Chir Gen	Osp Niguarda	(Milano)
B. SALVADORI	II Div Chirurgia	Ist Tumori	(Milano)
E. SANTORO	Div Chir Gen	Osp Cristo Re	(Roma)
E. SPAGLIARDI	II Div Chir Gen	Osp S. Martino	(Genova)
V. STANCANELLI	I Div Chir Gen	Osp Civile	(Ravenna)
A. TRENTI	Div Chir Gen	Osp Civile	(Gubbio)

– per lo Studio Retrospectivo 1961-1985:

PRIMARI RESPONSABILI DELLA RICERCA

A. AMBROSINI	I Div Chir Gen	Osp V. Predabissi	(Melegnano-Mi)
G. ANGRISANI	Div Chir Gen	Osp Cardarelli	(Napoli)
F. BADELLINO	Div Chir Onc	Ist Tumori	(Genova)
C. BATTISTINI	Div Chir Gen	Osp Maggiore	(Parma)
F. BELBUSTI	Div Chir Gen	Osp Civile	(Urbino)
P. BERNARDINI	III Div Chir Gen	Pol Umberto I	(Roma)
G. BIANCHI - M. BOCCA	II Div Chir Gen	Osp V. Predabissi	(Melegnano-Mi)
L. BOFFI	I Div Chir Gen	Osp Careggi	(Firenze)
G. CALZOLARI - P. FABBRUCCI	Drv Chir Gen	Osp Serrlstorl	(Firenze)
G. CARDI	Div Chir Gen	Osp Dono Svizzero	(Formia-Lt)
C. CARLON - B. COAN	Div Chir Gen	Osp Civile	(Padova)
R. CAVALIERE	III Div Chirurgia	Ist Regina Elena	(Roma)
R. CERRA	Div Chirurgia	Ist Tumori E. Pascale	(Napoli)
L. CONSIGLIO	Div Chir Gen	Osp Civile	(Cortona-Ar)
V. CORSETTI	Div Chir Gen	Osp Civile	(Pietrasanta-Pi)
G. CUCCHIARA	Div Chir Gen	Osp S. Giov. Calibita-FBF	(Roma)
M. DELLE PIANE	Div Chir Gen	Osp Mauriziano	(Torino)
I. DEL MORO - P. CASETTI	II Div Chir Gen	Osp S. Giovanni di Dio	(Firenze)
R. de NUNNO - G.F. BERIZZI	II Div Chir Gen	Osp FBF e Oftalmico	(Milano)
G. DI GRAZIA	Div Chir Gen	Osp Civile	(Pontedera-Pi)
M. FELLONI	Div Chir Gen	Osp Civile	(Copparo-Fe)
M. FINCATO - E. CROCE	I Div Chir Gen	Osp FBF e Oftalmico	(Milano)
P.F. FONTANA	I Div Chir Gen	Osp Maggiore	(Bologna)
L. FORLIVESI	Div Chir Gen	Osp Infermi	(Rimini)
A. FUMAROLA	Div Chir Gen	Osp Civile	(Camerino-Mc)
P. FURIOSI	Div Chir Gen	Osp Gen Provinciale	(Foligno Pg)
L. GENNARI	I Div Chirurgia	Ist Naz. Tumori	(Milano)
B. LAURIA	Div Chir Gen	Osp Civile	(Alcamo-Tp)
L. LORENZETTI	Div Chir Gen	Osp Umberto I	(Siracusa)
F. LUNGAROTTI	Div Chir Gen	Osp Civile	(Pesaro)
F. MAGRASSI	Div Chir Gen	Osp Civile	(Imperia)
D. MANFREDI - N. CAMPIONI	II Div Chirurgia	Ist Regina Elena	(Roma)
P. MASCAGNI	Div Chir Gen	Osp S. Filippo Neri	(Roma)
C. MASSIMO	II Div Chir Gen	Osp Careggi	(Firenze)
G. MATTIOLI	II Div Chir Gen	Osp Maggiore	(Bologna)
U. MERCATI	Div Chir Gen	Osp Silvestrini	(Perugia)
F. MORICCA	Div Chir Gen	Osp Civile	(Bra-Cn)
R. MOTTA	I Div Chir Gen	Osp S. Maria Nuova	(R. Emilia)
E. NAVARRINI - R. CRESCIOLI	Div Chir Gen	Osp S. M. Annunziata	(Firenze)
E. PASQUALI	II Div Chir Gen	Osp Borgo Trento	(Verona)
F. PASQUINI	Div Chir Gen	Osp Civile	(C. di Castello-Pg)
L. PERUZZO	Div Chir Gen	Osp S. Anna	(Como)
A. PETRASSI	Div Chir Gen	Osp dell' Annunziata	(Cosenza)
C. PICO	Div Chir Gen	Osp Meli	(San P. Vernotico-Br)
A. POMIDORI	Div Chir Gen	Osp SS. Trinità	(Popoli-Pe)
R. PRATI	II Div Chir Gen	Osp S. Maria Nuova	(R. Emilia)
E. ROCCA	Div Chir Gen	Osp Civile	(Catanzaro)
R. ROSSI	Div Chir Gen	Osp Niguarda	(Milano)
B. SALVADORI	II Div Chirurgia	Ist Naz Tumori	(Milano)
E. SANTORO	Div Chir Gen	Osp Cristo Re	(Roma)
A. SICARI	Div Chir Gen	Osp Civile	(Massa C)
E. SPAGLIARDI	II Div. Chir Gen	Osp S. Martino	(Genova)
V STANCANELLI	I Div Chir Gen	Osp S. Maria delle Croci	(Ravenna)
G. TASCA	Div Chir Gen	Osp S. Vito	(S. Vito Tagliamento)
A. TRENTI	Div Chir Gen	Osp Civile	(Gubbio)
F. VENA	Div Chir Gen	Osp Dell' Annunziata	(Cosenza)
D. ZAPPAVIGNA	Div Chir Gen	Osp S. Carlo di Nancy	(Roma)

CAPITOLO 23

I GRANDI TRIALS: DISCUSSIONE

La disamina dei dati riportati nei Capitoli precedenti consente alcune considerazioni.

Sesso

Il rapporto maschi/femmine si conferma di circa 2.1 in tutti i grandi trials.

Età

Nel trial americano il 51% dei pazienti presenta età superiore a 70 anni; nel trial tedesco questo valore è soltanto del 31%, mentre il 53% dei casi è compreso tra i 50 ed i 70 anni, esattamente come accade nella survey giapponese (55.8% dei pazienti in età compresa tra 50 e 69 anni): in quest'ultimo i pazienti di età superiore ai 70 anni sono solo il 20%, mentre quasi un quarto dei pazienti presenta età inferiore ai 50 anni.

Nello studio prospettico italiano il 75% dei pazienti è in età superiore ai 70 anni, il 22% risulta compreso tra i 50 ed i 70 anni, ed il solo 2,5% di età inferiore a 50 anni.

Sede

Per quanto riguarda la sede, il 30% dei tumori è localizzato nel terzo prossimale del viscere nei trials tedesco e americano, dove questa localizzazione è quella ad incidenza percentualmente maggiore, mentre in Giappone l'incidenza della localizzazione prossimale è limitata al 15% ed in Italia al 10.8%; il terzo inferiore è privilegiato rispetto al terzo medio in USA ed in Italia, in Germania è privilegiato il terzo medio che è quello a più alta incidenza, mentre in Giappone le due localizzazioni si dividono equamente l'80% di incidenza complessiva.

Parametro T

Nel trial tedesco la maggioranza relativa delle neoplasie è di dimensioni inferiori a 4 cm., mentre in quello giapponese questa è tra i 4 e gli 8 cm.

Nella survey giapponese i T1 sono 32.9%, i T2 il 28.6%, i T3 il 29.5%, i T4 il 7.8%.

Nel trial tedesco i rispettivi valori sono 16.9% per il T1, 36.6% per i T2, 38% per i T3, 7.9% per i T4.

Nella survey italiana i T1 sono il 13%, i T2 il 18.5%, i T3 il 33%, i T4 il 30.9%.

È evidente un forte sbilanciamento verso le forme più precoci a favore dell'esperienza giapponese: l'incidenza dell'early gastric cancer è quasi doppia nella serie giapponese rispetto alle europee che ne fanno registrare incidenze simili.

Da notare che l'incidenza attuale dell'early gastric cancer in Germania e in Italia è simile a quella riferita agli anni 1963-66 in Giappone.

Lo scarto percentuale a favore dell'early gastric cancer in Giappone si distribuisce equamente tra i T2 ed i T3 del trial tedesco, dal momento che i T4 fanno registrare incidenze simili nei due paesi, nell'ordine dell'8%.

Al contrario in Italia i T4 costituiscono il 30.9% della casistica: il forte sbilanciamento verso le forme localmente avanzate viene compensato soprattutto a carico dei T2, la cui incidenza risulta inferiore dell'8% rispetto alla Germania e del 10% nei confronti del Giappone.

L'incidenza di T3 nella survey italiana è equidistante rispetto a quella dei trials presi a confronto (più 3.5% rispetto al Giappone, meno 5% rispetto alla Germania).

Parametro N

L'incidenza delle metastasi linfonodali di primo livello è stata del 21% nei trials giapponese e tedesco e del 24.3 in quello italiano: le differenze più significative si riscontrano al II livello (18.9% per il Giappone, 36% per la Germania e 29.6 per l'Italia) mentre al III livello i linfonodi positivi incidono in percentuali simili in Giappone e in Italia (6.7 vs 8%). Non riteniamo completamente attendibile quest'ultimo dato considerando l'elevata incidenza degli Nx (9%) nel nostro paese, che potrebbe in parte falsare la comparazione tra le distribuzioni percentuali nei vari livelli.

Parametro M

L'incidenza percentuale del riscontro di metastasi epatiche e/o peritoneali all'atto della laparotomia è stata del 13-14% in Giappone e in Germania, del 21% in Italia.

Stadio

Vengono riportati i dati relativi alle varie casistiche:

– *casistica giapponese*: stadio I 36.7%, II 11.4%, III 24.6%, IV 22.4%;

– *casistica USA*: stadio I 19.6%, II 15.1%, III 35.7%, IV 29.6%;

– *casistica tedesca*: stadio IA 13.8%, IB 13.4, II 13.9, IIIA 15.8, IIIB 12.3, IV 30.7;

– *casistica italiana*: stadio IA 10.9%, IB 10.6, II 13, III A 15.9, IIIB 13, IV 36.6.

Lo stadio I incide in Giappone per il doppio che negli USA e con uno scarto comunque elevato per la Germania e per l'Italia, anche se le stadiazioni usate non sono paragonabili.

Lo stadio II incide in percentuali simili nelle quattro casistiche, mentre il III stadio incide solo per il 24.6% in Giappone e ben per il 35.7% (+11%) in USA ; paragonando le casistiche tedesca ed italiana, risulta che gli stadi II, IIIA e IIIB sono molto simili, mentre esiste una differenza di circa il 3% a favore del trial tedesco per ciascuno degli stadi più precoci ed una differenza del 6% a favore della survey italiana per i IV stadi TNM UICC 1987; questi ultimi rappresentano i casi a prognosi più severa, in quanto decantati degli N3 previsti dal IV stadio UICC 1978 e quindi a maggior incidenza di M+.

Quanto riportato finora fa rilevare la forte incidenza di neoplasie in fase precoce presente nelle casistiche giapponesi nei confronti delle casistiche europee, mentre l'Italia fa rilevare la più alta incidenza di forme localmente avanzate e metastatiche .

Grading

Le forme istologicamente indifferenziate sono intorno al 35% sia in Giappone che in Germania ed in Italia.

Chirurgia

La gastrectomia subtotale è stata applicata in Germania nel 23% dei casi, mentre la gastrectomia totale ha fatto registrare il 47.6% e la gastrectomia totale allargata il 23%, per un totale che supera il 70% .

Al contrario in Giappone la GST viene accreditata del 70% e la GT del 25%.

Negli USA la distribuzione dei due tipi di intervento è identica, essendo accreditati entrambi per circa il 37% ciascuno.

In Italia la gastrectomia subtotale distale ha inciso per il 43.5% e la gastrectomia totale per il 34.3%.

Linfoadenectomia

Il livello di linfoadenectomia è stato in Giappone nell'ultimo periodo esaminato del 18.8% D1, del 65.5% D2, dell'8.2% D3; nel trial tedesco del 33.7% D1 e del 66.7% D2; negli Stati Uniti la linfoadenectomia viene per lo più limitata ai soli linfonodi perigastrici.

Finalità Curativa

La resezione è stata considerata curativa sia in Giappone che in Germania in percentuali superiori al 70%; in Italia il giudizio di curabilità è stato dato nel 65% dei casi.

Mortalità

La mortalità operatoria è stata del 2% in Giappone, del 5.1% in Germania, del 7.2% negli USA, dell'8,8% in Italia, dove scende al 6.9% se si considerano i soli interventi resettivi. A questo riguardo va sottolineato il 16.6% di mortalità fatto rilevare dagli interventi non resettivi che sconsiglia fortemente le laparotomie esplorative e gli interventi derivativi a favore di uno staging preoperatorio più accurato, anche corredato da videolaparoscopia.

La mortalità operatoria più alta nel nostro paese trova spiegazione nell'età media più elevata dei pazienti e nella maggiore incidenza relativa di forme localmente avanzate.

Risultati a distanza

La sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 63.6% in Giappone, del 36.5 +/- 1.3% in Germania, del 31.5% in Italia (39,2% i soli interventi a finalità curativa), del 26% in USA.

Ne consegue che negli USA su 4 pazienti operati per carcinoma gastrico, 3 muoiono prima di 5 anni dall'intervento; in Germania ed in Italia questo accade a 2 pazienti su 3, in Giappone ad un paziente su 4.

La sopravvivenza in base allo stadio risulta così suddivisa:

- in Giappone: 98.5% al I stadio, 77.6% al II, 47.5% al III, 13.8% al IV;
- in USA: 59% al IA, 44% al IB, 29% al II, 15% al IIIA, 9% al IIIB, 3% al IV;
- in Germania: 85.2% al IA, 69.2% al IB, 43.7% al II, 28.6% al IIIA, 17.7% al IIIB, 8.7% al IV;
- in Italia: 75.6% al IA, 64% al IB, 43% al II, 30.3% al IIIA, 19.6% al IIIB, 0.5 %al IV.

La sopravvivenza per interventi a finalità curativa in questa esperienza è risultata significativamente più favorevole soprattutto negli stadi IIIB (22.4%) e IV (14.8%).

Il trial tedesco non riesce ad avere le sopravvivenze globali del I stadio giapponese neanche con i soli casi (prognosticamente più favorevoli) dello stadio IA UICC 1987; lo stesso fenomeno si ripete per i IV stadi, dove si riescono a migliorare le casistiche giapponesi solo quando la resezione è R0, cioè in casi molto selezionati; viceversa accusano una differenza a sfavore di 5 punti percentuali.

Lo stesso si può affermare per lo studio italiano, nel quale le neoplasie al IV stadio operate a finalità curativa raggiungono una sopravvivenza a 5 anni sovrapponibile a quella giapponese.

I risultati della survey italiana sono decisamente migliori di quelli americani e paragonabili a quelli tedeschi, pur se questi ultimi mostrano risultati più favorevoli negli stadi più precoci e più sfavorevoli negli stadi più avanzati.

Dalle cifre del trial americano risulta chiaro che la chirurgia del carcinoma gastrico in USA ha marcato il passo per molto tempo; le percentuali di sopravvivenza sono infatti decisamente sfavorevoli per tutti gli stadi sia nei confronti dell'esperienza tedesca che di quella italiana.

Per quanto riguarda la linfadenectomia, si fa oggi riferimento oltre che al trial giapponese ed a quello tedesco, ai trials randomizzati prospettici olandese ed inglese.

Questi ultimi hanno recentemente pubblicato i primi dati relativi ai soli risultati immediati: nel trial olandese l'incidenza delle complicanze e della mortalità tra la linfadenectomia di I e di II livello è statisticamente significativa a sfavore della seconda (25% vs 43% per le complicanze e 4% vs 10% per la mortalità operatoria).

Il trial inglese a sua volta riporta, su 400 pazienti entrati nello studio e randomizzati, una morbilità del 31% per la D1 vs. 49% per la D2, con una mortalità del 6% D1 vs 13% D2; le differenze risultano tutte statisticamente significative.

Al contrario il trial tedesco, che non è però un trial prospettico randomizzato e non si pone precipuamente questo scopo, riporta morbilità identiche tra linfadenectomia standard (<25 linfonodi presenti nel pezzo operatorio) e radicale (>25 linfonodi presenti nel pezzo operatorio), mortalità sovrapponibili (10 vs 10.9%) e sopravvivenze con differenze statisticamente significative agli stadi II e IIIA (26.8% vs 55.2% e 25.3% vs 38.4%).

Il trial giapponese non riporta differenze tra l'incidenza di complicanze e mortalità operatoria, che sono peraltro bassissime in tutta la serie (1.7%); le differenze di sopravvivenza tra D1 e D2 sono però sensibilmente significative (55.9 per la D1 vs 71.6 per la D2 con un bias del 15.6%).

Maruyama riportando l'esperienza del National Cancer Center di Tokyo, riporta una mortalità arrivata ormai all'1% e sopravvivenze in rapporto ai livelli di dissezione linfonodale che presentano un bias del 20% tra i livelli di dissezione D0, D1-2 e D2-3 (20.3% D0, 41.2% D1, 63.8% D2-3).

CAPITOLO 24

L'ESPERIENZA PERSONALE

Viene riportata l'esperienza personale maturata dal Luglio 1976 al Luglio 1993: quest'ultimo limite è stato scelto sia per motivi di completezza numerica, sia perchè ha consentito un periodo di osservazione sufficiente per l'intera serie. Nel periodo in esame sono stati osservati e sottoposti ad intervento chirurgico 400 pazienti affetti da cancro dello stomaco.

La casistica è costituita da 214 uomini (54%) e 186 donne (46%) in età media di 63 anni (range 18-89).

DATI ANAMNESTICI

Trecentoquarantuno pazienti (85%) risultarono avere una storia negativa per pregressa patologia esofago-gastro-duodenale. Quarantatré pazienti avevano una anamnesi positiva per ulcera gastrica, otto sapevano di essere affetti da gastrite cronica atrofica, cinque avevano avuto esofagiti peptiche e tre sapevano di essere affetti da malattia di Menetriere.

Duecentoottantasei (72%) pazienti erano fumatori attivi, 89 avevano smesso di fumare da almeno un anno e 25 non avevano mai fumato. Un significativo consumo alcolico faceva parte delle abitudini alimentari del 50% dei pazienti. Altre variabili socio-alimentari sono risultate variamente espresse in modo non rilevante.

Il quadro clinico all'esordio o alla diagnosi è risultato più frequentemente sostenuto dal dolore; questo sintomo, rappresentato in quasi tutti i tipi e intensità, è stata la causa che ha indotto il 42% dei pazienti a rivolgersi al medico. Meno frequenti il calo ponderale (15%), l'anemia (13%), la difagia da stenosi (12%) e la dispepsia (11%). Solo il 7% dei casi era asintomatico e la diagnosi è stata fatta a seguito di controlli occasionali o in corso di check-up sistematico e periodico.

DIAGNOSI

L'iter diagnostico è consistito in Rx dell'esofago-stomaco e duodeno ed esofagogastroduodenoscopia con biopsie per l'identificazione della sede e la tipizzazione istologica. L'ecografia dell'addome superiore e la TC addomino-pelvica sono stati eseguiti a fini di staging dall'epoca in cui questi esami sono entrati nella pratica clinica.

La sensibilità dell'esame Rx è risultata essere dell'89% con l'11% di falsi negativi, recuperati a una corretta diagnosi dall'esame endoscopico o dalla laparotomia esplorativa. L'EGDS è risultata attendibile nel 93% dei casi. L'esame istologico su biopsie è risultato positivo nel 96% dei casi (falsi negativi del 4%). La sensibilità dell'ecografia addominale e della TC per la ricerca di metastasi epatiche o per la ricerca di carcinosi peritoneale è risultata essere del 72% complessivamente. Per questo motivo, negli ultimi tre anni della serie, si è ricorso a un'esame videolaparoscopico prelaparotomico di staging e a un esame citologico e immunocitochimico su liquido di lavaggio (washing peritoneale) all'atto della laparotomia. In 29 pazienti (7%), tutti appartenenti ai primi anni dell'esperienza, una diagnosi certa della natura dell'affezione è stata posta solo intraoperatoriamente nel corso di altrettante laparotomie esplorative.

ANATOMIA PATOLOGICA

Centosessanta neoplasie (40%) erano localizzate nel terzo inferiore del viscere, 154 (38,5%) nel terzo medio e 58 (14,5%) nel terzo superiore o nel cardias. I 12 casi (3%) nei quali la neoplasia interessava più di una regione del viscere sono stati classificati come diffusi. In 14 casi (3,5%) la neoplasia era insorta su un moncone gastrico esito di pregressa resezione distale per ulcera; in 2 casi infine (0,5%) si trattava di una seconda neoplasia o di una recidiva sviluppatasi dopo gastrectomia subtotale per cancro. (Tab.1)

Tab. 1: Sede delle neoplasie

<i>Sede</i>	<i>n. casi</i>	<i>%</i>
1/3 inf	160	40
1/3 medio	154	38.5
1/3 sup	58	14.5
Moncone	14	3.5
Diffuso	12	3
Recidiva	2	0.5
Totale	400	100

La classificazione istologica (WHO 1978) ha fatto rilevare 376 adenocarcinomi (94%), 22 linfomi (5,5%), 1 leiomiomasarcoma (0,25%) ed 1 liposarcoma (0,25%). Gli adenocarcinomi sono risultati per il 19% ad alta differenziazione (G1), per il 46% a media differenziazione (G2) e per il 35% a bassa differenziazione (G3). Gli adc sono stati inoltre classificati secondo i criteri proposti da Lauren; si sono riscontrate 202 neoplasie di tipo intestinale (54%), 166 di tipo diffuso (44%) e 8 forme miste (2%) (Tab. 2).

Tab. 2: Istologia, Grading e Lauren delle neoplasie

<i>Istologia</i>	<i>N. casi</i>	<i>%</i>	<i>Grading</i>	<i>N. casi</i>	<i>%</i>	<i>Lauren</i>	<i>N. casi</i>	<i>%</i>
ADC	376	94	G1	71	1	Intest	202	54
Linfoma	22	5,5	G2	173	4	Diffuso	166	44
Leiosarc	1	0,25	G3	132	3	Misto	8	2
Liposarc	1	0,25						
Totale	400	100		376			376	

Le neoplasie sono state stadiate secondo il sistema TNM (UICC 1987), che ha fatto rilevare 45 forme T1, 78 T2, 145 T3 e 108 T4. I linfonodi asportati sono risultati indenni in 135 casi (36%), in 98 casi (26%) erano coinvolte le stazioni di I livello e in 143 casi (38%) anche quelle di II livello. Metastasi a distanza sono state osservate in 87 casi (23%).

Il raggruppamento per stadi ha dimostrato 42 neoplasie allo stadio IA (11%), 48 al IB (13%), 47 al II (12%), 62 al IIIA (17%), 60 al IIIB (16%) e 117 al IV (31%) (Tab. 3).

Tab. 3: T, N, M, Stadio dei 376 adenocarcinomi

<i>T</i>	<i>N. casi</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>N. casi</i>	<i>%</i>	<i>M</i>	<i>N. casi</i>	<i>%</i>	<i>Stadio</i>	<i>N. casi</i>	<i>%</i>
1	45	12	0	135	36	0	289	77	IA	42	11
2	78	21	1	98	26	1	87	23	IB	48	13
3	145	38,5	2	143	38				II	47	12
4	108	28,5							IIIA	62	17
									IIIB	60	16
									IV	117	31
Tot.	376			376			376			376	

È stato inoltre eseguito uno studio della caratterizzazione biologica di queste neoplasie mediante misurazione citofluorimetrica della Ploidia e dell'Indice Proliferativo delle cellule neoplastiche in 130 adenocarcinomi. In 55 di questi si è inoltre misurata con immunistochemica l'espressione dei Recettori per l'Epidermal Growth Factor (vedi Cap. 8).

TRATTAMENTO CHIRURGICO

L'intervento chirurgico è consistito in 336 interventi resettivi, 28 interventi derivativi e 36 laparotomie esplorative.

Dall'inizio dell'esperienza l'accesso è stato mediano xifo-ombelicale. Negli ultimi 3 anni della serie invece si è sempre eseguita una laparotomia sottocostale bilaterale con ampliamento mediano xifoideo. Immediatamente dopo l'apertura del peritoneo si è eseguito washing della cavità addominale con un litro di soluzione fisiologica a 37°C per un esame citologico ed un successivo esame immunocitochimico (vedi Cap. 6).

Gli interventi resettivi sono consistiti in 198 gastrectomie totali (58.9%) e 138 gastrectomie subtotali (41.1%).

La *gastrectomia totale* è stata eseguita resecando gli ultimi 2-3 cm. di esofago, i primi 2-3 cm. di duodeno, l'omento e i linfonodi di I e II livello.

La linfectomia è stata di II livello (D2) fino agli ultimi 5 casi della serie, nei quali si è cominciato ad eseguire una dissezione estesa al terzo livello (D3).

L'intervento è stato allargato 48 volte: la milza con parte della coda pancreatica è stata asportata in 39 casi a localizzazione corpo fundica. In quattro di questi casi è stata eseguita una completa resezione corpo-caudale.

L'esofago toracico, sino alla vena polmonare inferiore è stato resecato in tre casi, per i quali si è resa necessaria una toracotomia sinistra. In quattro pazienti si è eseguita una resezione epatica sinistra per l'infiltrazione diretta del II o III segmento, associata in un caso a resezione del diaframma. In due casi infine è stata necessaria una resezione del colon trasverso infiltrato.

La ricostruzione dopo gastrectomia totale è stata realizzata con ansa ed y sec. Roux in 118 casi, con esofagodigiunoplastica a doppio circuito sec. Moricca in 48 casi, con ansa interposta sec. Mouchet-Camey in 23 casi, con esofagodigiunostomia su ansa ad omega sec. Sweet-Allen in 5 casi, con una beta anastomosi sec. Nakayama in 2 casi e con una esofagoduodenostomia diretta in due casi all'inizio dell'esperienza. (Tab.4)

In 51 casi (25.7%), precedenti all'adozione sistematica delle suturatrici meccaniche, l'anastomosi esofago-digiunale è stata eseguita a mano. Le altre anastomosi duodenali e digiunali sono state variamente eseguite a mano o con suturatrici meccaniche o con dispositivo bioframmentabile a seconda delle necessità del singolo caso.

Per quanto riguarda le *resezioni parziali*, oltre a 8 resezioni polari superiori eseguite tutte nei primi anni dell'esperienza per neoplasie sottocardiali, si sono eseguite 130 gastrectomie subtotali distali asportando i 5/8 dello stomaco, i primi 2-3 cm. di duodeno, l'omento e i linfonodi di I e II livello. L'intervento è stato allargato 2 volte con altrettante resezioni del colon trasverso infiltrato.

La continuità digestiva è stata ripristinata con anastomosi esofago-gastrica nelle 8 resezioni polari superiori, con gastrodigiunostomia latero-laterale transmesocolica isoperistaltica sec. Reykel-Polya in 80 casi, con gastroduodenostomia sec. Billroth I in 47 casi e con ansa ad Y sec. Roux in tre casi. (Tab.4)

Tabella 4: Modalità ricostruttive degli interventi resettivi

<i>GT 198</i>	<i>N.</i>	<i>GST 138</i>	<i>N.</i>
Roux	118	Esofago-gastrica	8
Moricca	48	Reykel-Polya	80
Moucht-Camey	23	Billroth I	47
Sweet-Allen	5	Roux	3
Nakayama	2		
Esofago-duodeno	2		

Le anastomosi dopo resezione gastrica parziale sono state eseguite a mano in 105 casi, con suturatrice meccanica lineare e anello bioframmentabile Valtrac in 19 casi, con suturatrici meccaniche lineari in 14 casi.

I 28 *interventi palliativi* sono consistiti in gastroenteroanastomosi manuale, transmesocolica, per l'esistenza di una neoplasia antrale non resecabile.

In 36 casi infine si è eseguita la sola *esplorazione dell'addome*, con biopsie a fini di tipizzazione della neoplasia. In trenta di questi casi l'esplorazione è stata fatta per via laparotomica. Negli altri sei casi, i più recenti, è stato scelto l'approccio videolaparoscopico.

La gran parte dei pazienti operati dopo il 1988 è stata sottoposta a NPT per almeno 8 giorni; si è rinunciato a questo trattamento solo eccezionalmente per necessità contingenti. I pazienti operati precedentemente al 1988 ebbero semplici supporti di nutrizione parenterale ad elevato contenuto calorico. Nei pazienti in condizioni generali compromesse fu eseguita una NPT preoperatoria per una o due settimane. Tutti i pazienti ebbero almeno 48 ore di terapia antibiotica post-operatoria. La reintegrazione delle perdite ematiche è stata attenta a tutti i casi, con l'obiettivo di mantenere i livelli ematici di emoglobina sopra i 10 grammi. Altri trattamenti medici furono attuati in relazione a patologie associate.

FOLLOW-UP

Tutti i pazienti sono stati seguiti con esami clinici e strumentali secondo uno schema predefinito, dall'intervento fino al marzo 1996 o alla data della morte. Le osservazioni sono state fatte con cadenza quadrimestrale salvo eventi segnalati dai pazienti e sono consistite in esami ematochimici e dosaggio dei markers tumorali (CEA, CA 19-9, TAG 72), Rx torace, Eco epatica, TC addome e pelvi, esame endoscopico, tutti variamente intervallati. Nove pazienti sono scomparsi all'osservazione a distanza varia di tempo dall'intervento (drop-out <2,5%). Nei primi anni dell'esperienza, su una serie di 41 pazienti, è stato eseguito uno studio consistente nella determinazione quantitativa della steatorrea delle 24 ore e del carotene sierico; inoltre si è eseguita una scintigrafia biliare con gamma camera (HIDA) per dimostrare l'esistenza di eventuale reflusso biliare in esofago (vedi Cap. 13).

Risultati

Il tasso di reseccabilità è risultato dell'84% (336/400). Gli interventi resettivi di tipo curativo sono stati l'83% (281/336). Nel rimanente 17% (55/336) la resezione è stata giudicata di tipo palliativo.

La mortalità operatoria, ossia quella sopraggiunta entro trenta giorni dall'intervento è risultata del 6,5% (26/400). Quella da sole cause chirurgiche del 3,75% (15/400). La morbilità post-operatoria complessiva è stata del 13,5%. In 34 casi (8,5%) si sono avute complicanze locali di tipo chirurgico ed in 20 casi (5%) di tipo generale. (Tab.5)

Tra le complicanze chirurgiche locali vi sono state 21 fistole (5,6 % degli interventi resettivi), 9 delle quali letali e 12 guarite. Le altre complicanze sono state 8 sepsi 3 delle quali mortali, 4 emorragie 2 delle quali mortali, 1 necrosi letale del lobo sinistro del fegato vascolarizzato della sola arteria di Hirtle sezionata nel corso di una gastrectomia totale. (Tab. 5)

Delle altre complicanze non chirurgiche sono risultati fatali: sei infarti del miocardio, due edemi polmonari acuti, due embolie polmonari e un diabete ipofisario. (2,75%=11/400) (Tab.5)

I risultati a distanza sono stati valutati a breve e a medio termine.

È stata innanzitutto misurata l'incidenza di recidive locoregionali entro due anni dall'intervento, quindi si è calcolata la sopravvivenza a cinque anni: globale, in funzione dello stadio, dell'intento curativo o palliativo della resezione e delle caratteristiche biologiche di ploidia e indice proliferativo.

I risultati sono da riferirsi praticamente agli effetti del solo trattamento chirurgico perchè i trattamenti complementari come la radioterapia intraoperatoria e la chemioterapia adiuvante con regime FAMTX sono stati impiegati negli ultimi due anni della serie su pochi casi; per essi sono ancora in corso i follow-up.

Tab. 5: Morbilità e mortalità operatorie

<i>Complic</i>	<i>Tipo</i>	<i>N. casi</i>	<i>%</i>	<i>Guarigioni</i>		<i>Decessi</i>	
				<i>N. casi</i>	<i>%</i>	<i>N. casi</i>	<i>%</i>
LOCALI	Fistole	21	* 6,25%	12		9	
	Sepsi	8		5		3	
	Emorrag	4		2		2	
	Necr epat	1		-		1	
	tot locali	34	8,5%	19	4,75%	15	3,75%
GENER	Inf mioc	8		2		6	
	Ed polm	4		2		2	
	Emb polm	4		2		2	
	IRA	2		2		-	
	Diab ipof	1		-		1	
	Ict cerebri	1		1		-	
tot gener	20	5%	9	2,25%	11	2,75%	
TOTALI		54	13,5%	28	7%	26	6,5%

* su 336 interventi resettivi

Tra i pazienti operati per adenocarcinoma, si è misurata l'incidenza di recidive locoregionali insorte entro due anni dall'intervento. Questo tipo di progressione (esclusi i decessi post-operatori e le forme al IV stadio) è avvenuta nel 9,3% dei casi (23/246) ed è stata condizionata dallo stadio della neoplasia piuttosto che dal tipo di intervento eseguito (Tab. 6)

Nove di questi sono stati sottoposti a reintervento perchè la recidiva è stata giudicata reseccabile. Complessivamente i reinterventi sono stati 17; negli altri 8 casi l'indicazione è consistita in patologie non neoplastiche come le stenosi anastomotiche, le sindromi da malassorbimento o i laparoceli.

Tab. 6: Incidenza di recidive locoregionali da adc entro 2 anni dall'intervento.

Dopo interventi resettivi curativi (IV stadio escluso)		9,3% (23/246)
<i>Stadio</i>		
I	2,3% (2/88)	
II	6,8% (3/44)	
III	15,8% (18/114)	

Il calcolo della sopravvivenza è stato fatto con il metodo di Kaplan - Meyer, applicato a 374 pazienti, escludendo cioè i 26 decessi post-operatori.

La sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 36%.

Se si considerano i soli casi resecati a scopo curativo (281), la sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 47%, indipendentemente dall'estensione della resezione gastrica, essendosi adottata la gastrectomia totale con un criterio di necessità e non di principio. (Fig. 1)

L'analisi della sopravvivenza in funzione dei parametri clinico-patologici ha dimostrato un condizionamento statisticamente significativo ($P < 0,00001$) ad opera del parametro N. Il fattore T ha inciso in maniera statisticamente non significativa per lo sbilanciamento numerico della sottostratificazione.

Il 79% dei pazienti N0 era ancora vivo a cinque anni. Solo il 49,5 % dei pazienti con metastasi al I livello linfonodale (N1) era vivente a cinque anni; le metastasi linfonodali al II livello hanno condizionato la prognosi ancora più sfavorevolmente con il 19% di pazienti viventi a 5 anni. (Fig. 2)

Per quanto riguarda lo Stadio si è avuta una sopravvivenza del 92% per le forme IA, 65% al IB, 53% al II, 38% al IIA, 10% al IIIB e 0% al IV stadio (tutti deceduti entro 42 mesi). (Fig. 3)

I risultati della sopravvivenza in funzione delle caratteristiche biologiche della neoplasia sono riportati nel capitolo 8.

I 232 pazienti deceduti entro 5 anni dall'intervento per progressione neoplastica, ebbero una diffusione della malattia per metastasi epatiche, recidiva locoregionale e/o carcinosi peritoneale variamente associate.

LA GASTRECTOMIA TOTALE

Allo scopo di valutare gli effetti del solo trattamento resettivo, sono stati presi in considerazione i primi 100 casi di adenocarcinoma sottoposti a gastrectomia totale.

Sede

Il tumore era localizzato in 18 casi nel 1/3 inferiore del viscere, in 55 casi nel 1/3 medio, in 17 casi nel 1/3 superiore e più esattamente in 15 casi al cardias e in 2 nel fondo gastrico; i 3 casi nei quali la localizzazione interessava più di una regione del viscere sono stati classificati come diffusi. In 7 casi infine la neoplasia era insorta sul moncone gastrico esito di una pregressa resezione distale (Tab. 7).

Tab. 7: Sede del tumore.

<i>Sede</i>	<i>N. casi</i>
Terzo inferiore	18
Terzo medio	55
Terzo superiore	17
Diffusi	3
Moncone	7
Totale	100

Istologia e stadiazione

La casistica è costituita da 100 adenocarcinomi (WHO, 1978). L'esame del grading ha evidenziato 21 neoplasie ad alto grado di differenziazione (G1), 50 a medio grado (G2) e 28 a bassa differenziazione (G3), mentre in 1 caso questo parametro non è stato definito.

L'inquadramento dei 100 carcinomi nel sistema TNM ha fatto rilevare 11 neoplasie T1, 17 T2, 54 T3 e 18 T4, con una incidenza di early cancer dell'11%. I linfonodi risultarono indenni in 32 casi, in 24 erano interessate le sole stazioni di I livello, in 44 casi anche quelle di II livello. Metastasi a distanza sono state riscontrate all'atto della laparotomia in 11 pazienti. La stadiazione secondo i criteri UICC 1987 ha evidenziato 11 neoplasie allo stadio IA, 7 al IB, 14 al II, 25 al IIIA, 26 al IIIB e 17 a IV stadio (Tab. 8).

Tab. 8: Stadiazione.

IA	11
IB	7
II	14
IIIA	25
IIIB	26
IV	17
Totale	100

Estensione dell'exeresi

La Gastrectomia totale è stata sempre eseguita asportando gli ultimi 2-3 cm di esofago, i primi 2-3 cm di duodeno, l'omente e i linfonodi di I e II livello sui quali è stato sempre eseguito esame istologico estemporaneo.

La milza con parte della coda pancreatica è stata asportata in 27 casi a localizzazione corpo fundica. L'esofago toracico sino alla vena polmonare inferiore è stato resecato in tre casi, nei quali si è resa necessaria una toracotomia sinistra. In 3 pazienti sono state eseguite resezioni epatiche sin. per infiltrazione diretta del II o III segmento; in 1 caso è stata eseguita una resezione del colon trasverso ed in un altro una resezione parziale dell'emidiaframma sin. Complessivamente quindi 34 pazienti hanno avuto una exeresi allargata (Tab. 9).

Tab. 9: Interventi allargati.

<i>Intervento</i>	<i>N. casi</i>
1) Splenectomia	27
— con resezione pancreatica corpo-caudale	4
— con resezione diaframmatica	1
2) Resezione epatica sinistra	3

3) Esofagectomia toracica (via toraco-addominale)	3
4) Resezione colon trasverso	1
Totale exeresi allargate	34

Ricostruzione

La suturatrice automatica circolare per l'anastomosi esofago digiunale è stata usata in 49 pazienti; negli altri questa anastomosi fu eseguita a mano perché operati prima della adozione sistematica delle cucitrici meccaniche. Tutte le altre anastomosi digiunali e duodenali furono eseguite a mano.

Le modalità ricostruttive di questa serie sono riportate nella tabella 10.

Tab. 10: Modalità ricostruttive della continuità digestiva.

<i>Ricostruzione</i>	<i>N. casi</i>
Roux	39
Moricca (doppio circuito)	31
Mouchet-Camey (interposizione)	21
Omega	5
Beta Nakayama	2
Esofago-duodeno	2

Trattamento P.O.

La gran parte dei pazienti operati dopo il 1988 è stata sottoposta a NPT per almeno 8 giorni: si rinunciò a questo trattamento solo eccezionalmente per necessità contingenti. Anche alcuni pazienti operati precedentemente ebbero supporti di nutrizione parenterale ad elevato contenuto calorico.

Nei pazienti in condizioni generali compromesse è stata eseguita una NPT preoperatoria per 1 o 2 settimane.

Tutti i pazienti hanno avuto almeno 48 ore di terapia antibiotica postoperatoria. La reintegrazione ematica è stata assai attenta in tutti i casi, con l'obiettivo di mantenere i livelli ematici di emoglobina sopra i 10 g.

Altri trattamenti furono richiesti dalla patologia associata.

Follow-up

Tutti i pazienti sono stati seguiti con esami clinici e strumentali dall'intervento sino al marzo 1993 o alla data della morte, salvo sette che sono scomparsi all'osservazione a distanza varia di tempo dall'intervento. Per quanto riguarda gli esiti funzionali a distanza, una serie dei pazienti è stata sottoposta ad un protocollo di studio comprendente un accurato esame clinico anamnestico, la determinazione quantitativa della steatorrea nelle 24 ore e del carotene sierico, la scintigrafia biliare con gamma camera: questi pazienti erano stati operati da almeno 1 anno ed erano esenti da ripresa di malattia. Complessivamente furono esaminati 41 pazienti: 17 ricostruiti con la tecnica di Moricca, 8 con la Mouchet-Camey, 13 con la Roux-Orr e 3 con la SweetAllen (vedi Cap. 13).

Mortalità e morbidità operatoria

La mortalità operatoria, ossia del I mese postoperatorio, è risultata del 7%; quella da sole cause chirurgiche del 4% (Tab. 11).

La morbilità postoperatoria complessiva è stata del 15%: in 9 casi si è avuta una complicanza locale di tipo chirurgico ed in 6 casi una di tipo generale.

Tra le 9 complicanze chirurgiche locali vi furono 7 fistole a carico dell'anastomosi esofago-digiunale delle quali 3 furono letali, ma 4 guarirono. Di esse 4 si verificarono dopo ricostruzione alla Roux (con 2 decessi), 2 dopo Mouchet-Camey (con 1 decesso) e 1 dopo ricostruzione secondo Moricca. In tutti i casi, salvo uno, le anastomosi erano state confezionate a mano (Tab. 12).

Delle altre complicanze non chirurgiche sono risultate fatali un infarto miocardico, un edema polmonare acuto ed un diabete ipofisario intrattabile, mentre hanno presentato evoluzione benigna 1 paziente con TIA, 1 paziente con empiema pleurico ed 1 con insufficienza respiratoria transitoria (Tab. 11).

Tab. 11: Morbilità e mortalità operatoria [morbilità 15%; mortalità 7% (+)].

<i>Locale</i>		<i>Generale</i>	
Fistole	7 (+++)	Diabete ipofisario	1 (+)
Emorragie	1	Empiema pleurico	1
Necrosi epatica	1 (+)	Infarto miocardico	1 (+)
		TIA	
		Insufficienza respiratoria	1
		Edema polmonare	1 (+)

Tab. 12: Fistole anastomotiche e modalità ricostruttive.

<i>Ricostruzione</i>	<i>N. casi</i>	<i>M-manuale</i>	<i>Fistole</i>	<i>Guarite</i>	<i>Decessi</i>
		<i>Stapler</i>	<i>NPT</i>		
Roux	39	M 17	4	2	2
		S 22	–	–	–
Moricca	31	M 8	–	–	–
		S 23	1	1	–
Mouchet-Camey	21	M 20	2	1	1
		S 1	–	–	–
Omega	5	M 3	–	–	–
		S 2	–	–	–
Beta	2	M 2	–	–	–
Esofago duodeno	2	M 2	–	–	–
		S –	–	–	–
Totale	100	100	7	4	3

Progressione neoplastica e sopravvivenza

Per il calcolo della sopravvivenza è stato seguito il metodo di Kaplan-Meier applicato su 93 pazienti, escludendo 7 decessi postoperatori.

La sopravvivenza a 5 anni è risultata del 34% (Fig. 4). Se si considerano i soli interventi a finalità curativa, escludendo quindi i tumori al IV stadio, la curva raggiunge il 43% (Fig. 5).

I pazienti sopravvissuti al marzo 1993 sono 25 sui 93 considerati.

Dei 61 pazienti deceduti nel follow-up, 58 sono deceduti per progressione neoplastica e 3 per altre cause: dei primi, 39 hanno avuto una diffusione con metastasi e 19 una recidiva locoregionale, per lo più nel letto gastrico.

Otto pazienti sono stati rioperati a distanza: 3 per recidiva neoplastica e 5 per altre cause.

Dei 3 reinterventi per progressione di malattia, nel 1 caso si trattò di una recidiva nel letto gastrico infiltrante l'anastomosi esofagodigiunale, che richiese il confezionamento di una digiunostomia: il paziente sopravvisse per ulteriori 6 mesi.

Nel secondo caso si ebbe recidiva nel letto e sul peduncolo epatico con ittero: fu eseguita una colecistodigiunostomia con una sopravvivenza di 8 mesi. Nel terzo caso si trattò di una metastasi stenosante sull'ansa verticale di una ricostruzione alla Roux, 5 cm a valle di una anastomosi esofagodigiunale integra; si procedette ad una riresezione del complesso anastomotico e ad una nuova ricostruzione alla Roux che permise una sopravvivenza ulteriore di 8 mesi.

Dei 5 reinterventi a distanza per cause non neoplastiche, 2 sono state colecistectomie per calcoli, ed una plastica per laparocele. Nel IV paziente si dovette correggere un eccessivo sviluppo del fondo cieco digiunale di una Mouchet-Camey mediante beta anastomosi secondo Hunt. Un V paziente infine sviluppò un infarto venoso intestinale massivo 2 mesi dopo la dimissione e richiese una resezione quasi totale del tenue con una sopravvivenza di 4 anni.

Bibliografia

- 1) Garofalo A, Santoro E. *Double circuit esophagojejunoduodenal plasty in reconstruction of the alimentary tract after total gastrectomy.* Surg Gynecol Obstet 161:581,1985.
- 2) Garofalo A, Torresi MV, Morucci P et al. *Metodi di ricostruzione della via alimentare dopo gastrectomia totale: risultati funzionali a distanza con le tecniche con e senza ripristino del transito duodenale.* Chirurgia Generale VII:355, 1986.
- 3) Garofalo A. *La ricostruzione dopo gastrectomia totale. Il problema del malassorbimento e la sua valutazione.* Arch Atti 92° Congresso SIC, Roma, Luigi Pozzi Ed., vol.3, p. 140, 1990.
- 4) Santoro E, Garofalo A, Carlini M, Zanarini T. *Gastric cancer: surgical treatment of local recurrences.* J Exp Clin Cancer Res 10(2):87,1991.
- 5) Santoro E, Garofalo A, Carlini M et al. *Early and Late Results of 100 Consecutive Total Gastrectomies for Cancer.* Hepato-Gastroenterol 41:489, 1994.

PARTE QUINTA

ARGOMENTI PARTICOLARI

CAPITOLO 25

EARLY GASTRIC CANCER

I risultati della terapia chirurgica del cancro dello stomaco in fase avanzata rimangono scoraggianti: i progressi biotecnologici di cui si è giovata la chirurgia negli anni ottanta hanno consentito di abbassare la mortalità operatoria fino all'attuale 5-7%, ma non di migliorare la sopravvivenza a 5 anni che rimane tra il 26% e il 37% in tutte le esperienze occidentali (vedi Parte IV).

L'unica eccezione è rappresentata dal Giappone, dove si registrano sopravvivenze globali a distanza significativamente più favorevoli (63.6%); ciò è dovuto, con molta probabilità, alla particolare morfologia della popolazione, che consente l'ampliamento dell'exeresi e la linfectomia allargata con mortalità operatorie vicine allo zero, ed alla capillare campagna di prevenzione in atto da tempo in tutto il Paese che ha permesso di operare moltissimi pazienti in fase molto precoce: l'incidenza delle forme "early" del carcinoma dello stomaco è andata costantemente aumentando nella casistica della Japanese Research Society for Gastric Cancer dal 14% del 1963-66, al 33% del 79-82, sino a raggiungere addirittura il 50% nei centri principali (1), contribuendo in maniera sostanziale al miglioramento globale della prognosi.

Il termine "early" infatti si riferisce ad un carcinoma gastrico potenzialmente curabile, con sopravvivenze a sovrapponibili a quelle di controlli sani di pari età (2, 3).

La definizione attuale di early gastric cancer risale al Congresso della Japanese Society of Gastroenterological Endoscopy del 1962, che individuava un adenocarcinoma confinato alla mucosa ed alla sottomucosa della parete gastrica, senza alcun riferimento alla sua estensione in superficie né alla eventuale presenza di metastasi linfonodali.

Questa definizione è stata criticata da molti perché ritenuta troppo estensiva: tuttavia le notevoli implicazioni prognostiche in essa contenute hanno addirittura indotto la Commissione per il TNM a modificare la stadiazione del carcinoma gastrico in modo da renderla ad essa più confacente. Nel TNM del 1978 infatti una neoplasia non infiltrante la tonaca muscolare veniva classificata allo stadio I in assenza di metastasi linfonodali ed allo stadio III in presenza anche di un solo linfonodo positivo; l'ultima edizione del 1987 fa giustizia di questa incongruenza prevedendo gli stadi IA, IB e II: il primo comprende soltanto gli early con linfonodi negativi T1N0, il secondo quelli con metastasi linfonodali di primo livello T1N1, il terzo quelli con metastasi nei linfonodi di II livello T1N2.

La prognosi favorevole dell'egc ha prodotto numerosi studi tesi a dimostrare particolari caratteristiche e comportamento biologico del tutto peculiare, se confrontati con il carcinoma gastrico in fase avanzata.

Ne verranno esaminati in questo capitolo gli aspetti più salienti.

Incidenza

Come già detto la survey nazionale giapponese riporta un'incidenza del 33% nel periodo 1979-82, mentre attualmente nei centri più qualificati si arriva fino al 50% delle casistiche (1).

Nei paesi occidentali la diagnosi precoce di cancro gastrico è ancora relativamente rara (4). In Europa, infatti, la situazione è simile a quella giapponese degli anni sessanta: Heberer (5) rileva un'incidenza dell'8.8% da un'indagine su 62 centri europei, Siewert riporta il 16.9% per il Gruppo di Studio Tedesco (vedi Cap. 18); in Italia

la Survey Nazionale ACOI ha raccolto 550 casi di egc nel periodo 1986-90, con un'incidenza percentuale del 12.8%.

Sede

Hirota riporta la casistica del National Cancer Center di Tokyo nel periodo 1962-1991 in cui furono osservati 2675 early cancers: il 55.5% era localizzato nel terzo medio, il 32.9 nel terzo inferiore, l'11.6% nel terzo superiore; inoltre il 47.8% era localizzato sulla piccola curva, il 25.1 sulla parete posteriore, il 18.2 sulla parete anteriore, l'8.8% sulla grande curva (6).

Folli (7) su 223 casi osservati, riporta il 7.6% nel terzo superiore, il 20% nel terzo medio, il 72.2% nel terzo inferiore.

I 550 casi raccolti dalla Survey Nazionale ACOI erano così suddivisi: antro 354 (64.4%), corpo 141 (25.6%), fondo 14 (2.5%), cardias 15 (2.7%), diffusi a più di una regione 6 (1.1%), moncone 20 (3.64%).

Caratteri macroscopici

La classificazione macroscopica dello egc raccomandata dalla Japanese Research society for Gastric Cancer ne prevede tre tipi fondamentali che possono variamente combinarsi tra loro (Fig. 1):

— *Tipo I*, polipoido o protrudente. È una lesione elevata, di tipo polipoido o nodulare, che spesso mostra superficie irregolare con delle fenditure tra le proiezioni papillari.

— *Tipo II*, superficiale. Viene ulteriormente suddiviso in tre tipi. Le lesioni tipo IIa (tipo superficiale e lievemente elevato) consistono in un lieve ispessimento della mucosa, che diventa approssimativamente il doppio dello spessore della mucosa normale, fino a 5mm. Le lesioni tipo IIb (tipo superficiale e piatto) sono più o meno allo stesso livello della mucosa circostante, mentre le lesioni tipo IIc (superficiale e lievemente depresso) presentano un lieve sottoslivellamento rispetto al piano mucoso.

Il tipo IIc è il più frequente ed il più importante dal punto di vista diagnostico: Nagayo (8) ha suddiviso queste lesioni in due sottotipi, il IIc', ben demarcato e inferiore a 3 cm di diametro e il IIc'', poco demarcato e superiore a 3 cm., definito anche come superficial spreading type.

Le estremità delle pliche mucose convergenti verso il centro delle lesioni tipo II c mostrano caratteristici assottigliamenti "a pennino", cioè assottigliamenti con margini frastagliati e che si interrompono bruscamente. I bordi delle lesioni depresse mostrano nei confronti della mucosa circostante dei caratteristici margini irregolari definiti "a morso di tarma". La superficie depressa delle lesioni di tipo IIc si presenta appiattita ed occasionalmente accompagnata da granuli di varia grandezza nell'ambito dell'area depressa, con una cicatrice da ulcera o con un'ulcera matura che può essere superficiale o profonda, con scomparsa della superficie lucente e con cambiamenti nei toni di colore.

— *Tipo III*, caratterizzati da escavazioni profonde a tipo ulcera, circondate da una sottile rima di tessuto neoplastico lungo il bordo della perdita di sostanza, tali da farli rassomigliare ad un'ulcera benigna. Le lesioni di tipo III pure sono rare, con frequenza inferiore al 10% (6).

Nei tipi combinati di egc coesistono nella singola lesione due o più tipi macroscopici di base: in genere viene indicato per primo il tipo occupante un'area più vasta.

I tipi macroscopici possono venire combinati in tre gruppi in accordo con i quadri dominanti: A) lesioni elevate o protrudenti, B) lesioni piatte e C) lesioni depresse o escavate.

Le lesioni polipoidi sono più comuni negli anziani, mentre le lesioni ampie, depresse ed ulcerate sono relativamente più comuni nei pazienti più giovani.

Questa classificazione contiene importanti implicazioni di carattere prognostico: è noto infatti che le forme "elevate" (polipoidi tipo I e moderatamente elevate tipo IIa) si rivelano pressoché invariabilmente carcinomi differenziati, mentre nelle forme "deprese" (IIc, III) è possibile trovare sia carcinomi differenziati che indifferenziati. La frequenza relativa dei carcinomi indifferenziati è comunque nettamente preminente tra gli

aspetti morfologici scavati (tipo III): si può così affermare che il grading della neoplasia va aumentando con il passaggio dalle forme elevate di tipo polipoide a quelle ulcerate.

Caratteri Microscopici

Sono state definite diverse fasi evolutive dello egc:

1) fase mucosa (M). La neoplasia è contenuta nella tonaca mucosa e non infiltra la muscolaris mucosae;
2) fase sottomucosa (SM). Il tumore ha infiltrato la muscolaris mucosae invadendo la tonaca sottomucosa. La fase SM è stata ulteriormente suddivisa in dipendenza della profondità di infiltrazione della neoplasia in:

a) SM I, quando la neoplasia si arresta subito dopo lo sfondamento della muscolaris mucosae ed in tutta prossimità di essa;

b) SM II, quando la neoplasia si annida profondamente nella sottomucosa in stretta vicinanza con la tonaca muscolare propria.

L'infiltrazione della muscolaris mucosae è un fattore estremamente significativo dal punto di vista prognostico: infatti al di sopra, al di sotto ed all'interno di essa esiste una ricca rete di vasi linfatici, che è invece completamente assente nel terzo medio e superiore dello spessore della mucosa normale (vedi Cap. 3). Ne consegue una diversa probabilità di diffusione della neoplasia per via linfatica in rapporto alle sue diverse fasi evolutive, che trova riscontro nella pratica clinica: l'incidenza di metastasi linfonodali si colloca tra l'1 ed il 5% per i carcinomi in fase M, mentre arriva al 20% per gli egc in fase SM (9, 10).

Caratteri Istologici

Sono state applicate allo egc tutte le classificazioni istologiche del carcinoma gastrico avanzato, da quella del WHO a quella di Lauren, da quella di Ming a quella di Nakamura (11). Quest'ultima distingue:

1) tipi differenziati, che includono adenocarcinomi papillari e tubulari ben differenziati;

2) tipi indifferenziati, caratterizzati da scarsa formazione di strutture similghiandolari, comprendenti il carcinoma a cellule a castone, l'adenocarcinoma mucinoso, l'adenocarcinoma scarsamente differenziato e tutti i tumori indifferenziati.

Analogamente a quanto riscontrato nelle forme avanzate, le caratteristiche del tipo intestinale sono molto simili a quelle del tipo espansivo ed ai carcinomi ben differenziati, mentre quelle del tipo diffuso mostrano molte analogie con il tipo a crescita infiltrativa e con i carcinomi indifferenziati.

La Japanese Research Society for Gastric Cancer ha stilato una classificazione istologica propria dello egc che ricalca in grandi linee quella del WHO (12, 13):

a) Adenocarcinoma Papillare: proliferazione in forma di papille o villi di cellule neoplastiche cuboidali o cilindriche lungo strette bande di tessuto interstiziale, con polarità cellulare conservata, nuclei tondeggianti o irregolari; sono di riscontro più frequente nelle forme elevate.

b) Adenocarcinoma tubulare. Caratterizzato dalla presenza di distinte figure ghiandolari., viene ulteriormente suddiviso nei sottotipi moderatamente e ben differenziato: quest'ultimo è un adenocarcinoma con una struttura ghiandolare distinta ma senza complesse arborizzazioni, nonostante lievi variazioni nelle dimensioni e nella irregolarità delle strutture ghiandolari. Le cellule neoplastiche sono di frequente cilindriche o cuboidali ed organizzate in un solo strato. I nuclei sono di forma irregolare ma organizzati in modo uniforme lungo la base delle cellule con occasionali pseudostratificazioni.

c) Adenocarcinoma scarsamente differenziato. Le strutture pseudoghiandolari sono scarse o assenti. Le cellule neoplastiche possono mostrare quadri diffusamente infiltrativi con aspetti scirrosi o strutture midollari con aspetti a cordoni solidi. Il citoplasma può contenere quantità variabili di materiale mucinoso, i nuclei sono di dimensioni variabili, tondeggianti o irregolari, con numerose mitosi.

d) Carcinoma a cellule a castone. È presente nel citoplasma abbondante quantità di muco. I nuclei sono irregolari e spinti in periferia, in modo da simulare un anello con castone. È di solito presente una organizzazione cellulare a cordoni solidi o a piccoli alveoli. In molti casi sono evidenziabili cellule isolate proliferanti, con una forte tendenza verso una diffusa infiltrazione.

e) Adenocarcinoma mucinoso. Le cellule neoplastiche galleggiano in laghi mucosi, mostrando aspetti nodulari di varie dimensioni o disponendosi sulla parete interna dell'interstizio a contornare i laghi mucosi. Alcune cellule neoplastiche mostrano aspetti ad anello con castone, altre appaiono cilindriche, con organizzazione di tipo papillare o tubulare. Questo tipo istologico può essere la variante sia del tipo ad anello con castone che dell'adenocarcinoma ghiandolare con abbondante secrezione mucosa. Tutti gli adenocarcinomi dello stomaco sono mucosecernenti, ma l'appellativo di "mucinoso" implica un contenuto di mucine pari a più del 50% del volume totale del tumore.

In questa classificazione è implicito il concetto di grading: il grado di differenziazione cellulare va progressivamente diminuendo dal primo al quinto tipo.

Il grado di differenziazione della neoplasia sottintende a sua volta comportamenti biologici diversi: le forme differenziate prediligono infatti lo sviluppo in superficie (lesioni elevate) e la diffusione a distanza per via ematica, mentre i tumori più indifferenziati mostrano una spiccata tendenza allo sviluppo in profondità (forme depresse) (14).

Nella casistica del National Cancer Center di Tokyo riportata da Hirota (6), l'ADC differenziato incide per il 61%, mentre il carcinoma scarsamente differenziato o indifferenziato per il rimanente 39%; il rapporto risulta quasi invertito nel cancro gastrico avanzato in cui le forme scarsamente differenziate e i carcinomi ad anello con castone sono presenti nel 56% dei casi e gli ADC papillari o tubulari per il solo 44%.

Nella survey nazionale ACOI l'adenocarcinoma risulta essere la forma istologica preponderante con il 96% dei casi: il restante 4% è rappresentato da forme solide non tendenti a presentare aspetti ghiandolari. Il Grado di differenziazione cellulare viene ad essere così distribuito: G1 35.5%, G2 27.2%, G3 16%, non definito 21%.

Tipi Istologici particolari

1) Carcinoma adenosquamoso. Aspetti misti di adenocarcinoma e carcinoma a cellule squamose in proporzioni simili o con un elemento presente in almeno un terzo della lesione.

2) Carcinoma squamoso. Raro, quando osservato nella regione cardiaca va differenziato dal cancro dell'esofago. Organizzazione cellulare stratificata simile all'epitelio squamoso, con vari gradi di cheratinizzazione.

3) Carcinoide. Frequente la sua origine nella sottomucosa: sono presenti le classiche reazioni argirofile ed argentaffini, la dimostrazione immunocitochimica di cromogranina e serotonina e l'evidenza al ME di granuli neurosecretori.

Multifocalità

Reperto ritenuto abbastanza comune, anche se la sua frequenza varia enormemente, dal 3 al 51 % (2, 15, 16).

Bearzi riporta un'incidenza di multifocalità del 27% e ritiene che questa rappresenti stadi differenti della medesima malattia neoplastica, una semplice differenza di intervalli di tempo tra l'insorgenza della malattia e la diagnosi (17).

Hirota riporta una multifocalità nell'8.3% dei casi, dei quali il 77% con due localizzazioni, il 20% con tre e il 3% con quattro localizzazioni (6).

Folli (7) riporta su 223 pazienti una multifocalità nel 14% dei casi; Guglielmi conferma questo dato, riportando un'incidenza complessiva in Italia del 14.4% (18).

Moreaux riporta multifocalità nel 12.9% dei casi: i foci erano sempre localizzati nella stessa regione gastrica, per lo più nel terzo distale (19).

Metastasi linfonodali

Esistono forti riserve e perplessità nell'eseguire la linfectomia D2 anche negli egc, dato l'alto numero di linfectomie "bianche" portate a termine (20); tuttavia l'incidenza delle metastasi linfonodali in alcuni casi non è trascurabile. È necessaria quindi una corretta valutazione prognostica che consenta di modulare l'intervento alla probabilità di metastatizzazione di ciascuna neoplasia.

La prima e più importante variabile è rappresentata dai caratteri microscopici della neoplasia. Sano (20) riporta su 748 egc operati, un'incidenza globale di linfonodi positivi del 10.3%: i carcinomi intramucosi hanno dato metastasi linfonodali nel 3.3% dei casi, quelli in fase sottomucosa nel 19.6% dei casi. Baba (22) riporta una incidenza globale dell'11.4%, con il 3.4% per i ca intramucosi ed il 18.9 per i sottomucosi. Folli (7) riporta il 13% globale, con il 3.6 per gli intramucosi ed il 23.2 per i sottomucosi.

Altri fattori da considerare sono l'estensione in superficie della neoplasia con valori di cut-off a 1.5-2 cm (21, 22), i caratteri macroscopici della lesione, determinante solo per alcuni Autori (22) ininfluyente per altri (21), il tipo istologico diffuso di Lauren (7, 23), la presenza di un'ulcerazione in una lesione depressa (21), un growth pattern tipo Pen A (7).

I "Growth Patterns"

Partendo dall'osservazione che le recidive dello egc operato possono essere precoci e tardive, locoregionali o a distanza, Inokuchi (24) ha operato una distinzione nel comportamento biologico degli egc:

1) i carcinomi superficiali mucosi ad ampia estensione, maggiori di 4 cm., caratterizzati da tempi di crescita estremamente lenti, con tendenza a dare recidive locoregionali;

2) le lesioni elevate, inferiori a 4 cm., caratterizzate da propensione a dare recidive più precoci ed a distanza, soprattutto metastasi epatiche.

In seguito lo stesso Autore ha formulato una classificazione sulle modalità di crescita dell'egc ("growth patterns"), cercando di mettere in relazione i quadri anatomico-istologici ed i comportamenti biologici della neoplasia (25, 26) (Fig. 2).

In questa classificazione il tipo denominato Super (Superficial Spreading Type) indica un tumore di dimensioni maggiori di 4 cm, confinato alla mucosa (Super M) o parzialmente invadente la sottomucosa (Super SM).

Una lesione di dimensioni inferiori a 4 cm, invadente la sottomucosa in maniera massiva, viene denominata Pen (Penetrating Type). Questo tipo è stato ulteriormente suddiviso in due sottotipi: nel Pen A si assiste ad una completa distruzione della muscolaris mucosae, mentre il Pen B tende alla infiltrazione in profondità attraverso delle fenestrature nella muscolaris mucosae che assume un aspetto "a rete".

Un carcinoma di dimensioni inferiori a 4 cm, intramucoso o con lieve invasione della sottomucosa è stato definito Small Mucosal Type, non potendo essere inquadrato nei due tipi precedenti.

Nell'esperienza di Inokuchi il tipo Super fu trovato nel 44.9%, il Pen nel 18.4%, lo Small Mucosal nel 36.7%.

Le lesioni depresse della classificazione macroscopica presentano comunemente quadri evolutivi tipo Super, mentre le lesioni elevate sono più numerose nel tipo Pen A.

I carcinomi differenziati che mostrano aspetti istologici di tubuli o papille sono più comuni nel Pen A, mentre nel Pen B predominano gli aspetti scarsamente differenziati. Nel tipo Super sono presenti con la stessa frequenza quadri istologici di carcinoma differenziato o scarsamente differenziato, mentre nel tipo Small Mucosal predominano gli aspetti differenziati.

La tendenza all'invasione linfatica è tipica dei quadri evolutivi tipo Pen, con una leggera predominanza del Pen A sul Pen B: meno marcata è nel tipo Super, rara nello Small Mucosal. Metastasi linfonodali sono frequenti nel tipo Pen A (25%), meno nel Pen B e nel Super (8-10%). L'invasione venosa è stata notata soltanto nel Pen A (25% dei casi).

Le recidive endoluminali a distanza sono state più comuni nel tipo Super, le metastasi epatiche precoci nel tipo Pen A; lo Small Mucosal, il Super ed il Pen B presentano un'ottima prognosi, con sopravvivenze a 10 anni del 90%, mentre il Pen A sottomucoso arriva appena al 65% a 5 anni.

Si vanno così configurando due classi di egc:

a) neoplasie con aspetto macroscopico di lesione depressa, con quadri evolutivi tipo Super o Pen B, con aspetti istologici di carcinoma differenziato o scarsamente differenziato, a lenta crescita, con bassa incidenza di metastasi linfonodali e scarsa tendenza all'invasione dei vasi sanguigni ed alla metastatizzazione ematogena. Tipo evolutivo di egc a malignità locale a prognosi decisamente favorevole (sopravvivenza del 90% a 10 anni). Il tipo

Super inoltre presenta una velocità di crescita decisamente inferiore rispetto al Pen B e tendenza a dare recidive solo sul moncone;

b) neoplasie con aspetto di lesione elevata, con quadri evolutivi tipo Pen A, con aspetti istologici di adc papillifero ben differenziato, rapida crescita infiltrativa ed espansiva verso la profondità della parete gastrica con metastasi linfonodali piuttosto frequenti e metastatizzazione ematogena spiccata soprattutto al fegato dove si manifesta precocemente. Tipo evolutivo di egc aggressivo, a prognosi decisamente meno favorevole (sopravvivenza a 5 anni: 65%).

Caratteristiche Biologiche

I recenti progressi compiuti nel campo della biologia molecolare, hanno portato alla luce molti dei fattori che condizionano il comportamento biologico dei tumori maligni (vedi Cap.7).

Il meccanismo di insorgenza delle neoplasie è regolato da un accumulo di anomalie genetiche all'interno della cellula e dalle progressiva perdita dei meccanismi di regolazione della sua crescita.

Le mutazioni genetiche che contribuiscono alla formazione delle neoplasie interessano soprattutto due classi di geni: i proto-oncogeni ed i geni oncosoppressori.

Diversi eventi molecolari sono già stati riconosciuti avere un ruolo fondamentale nella carcinogenesi umana in generale ed in quella gastrica in particolare (27), ma solo recentemente tali acquisizioni sono state applicate anche per l'egc, con l'intento di individuare nuovi fattori prognostici da utilizzare per una diagnosi più precisa e precoce.

Di scoperta meno recente, ma sempre più codificato grazie all'avvento delle moderne metodiche della ingegneria genetica, è inoltre lo studio del contenuto di DNA nucleare della cellula quale valido fattore prognostico delle neoplasia anche in fase precoce, come nel caso dell'egc.

Sono infine oggetto di indagine alcune caratteristiche biochimiche dell'egc, quali il ruolo del pepsinogeno e le modifiche nella espressione degli antigeni del sangue gruppo-specifici: lo studio di questi fattori sembra essere in grado di fornire informazioni di carattere clinico e prognostico, sulle fasi di passaggio tra lesione precancerosa ed instaurazione dell'early gastric cancer.

a) Oncogeni, Protooncogeni e Geni Oncosoppressori

I geni in grado di indurre una neoplasia sono collettivamente denominati oncogeni; il loro studio ha consentito di chiarire molti aspetti del processo della trasformazione cellulare in senso neoplastico e potrebbe far luce sugli intricati processi attraverso i quali le cellule comunicano, crescono, si dividono e si differenziano.

Le proteine prodotte dagli oncogeni sono gli effettori della trasformazione: esse impongono la loro attività alla cellula per provocarne la trasformazione fenotipica e possono essere considerate i regolatori positivi della crescita.

Protooncogeni - I protooncogeni sono degli importanti regolatori dei processi biologici della cellula normale.

Il termine protooncogene è fuorviante, in quanto esso erroneamente implica che questi geni risiederebbero nel genoma in maniera latente al solo scopo di esprimere un fenotipo neoplastico; al contrario essi sono essenziali ai normali processi biologici come quello della divisione cellulare.

Essi sono localizzati in diversi compartimenti cellulari, sono espressi in differenti stadi del ciclo ed appaiono essere coinvolti nella regolazione in ordinata progressione della cascata di eventi che compone il ciclo cellulare; codificano inoltre proteine che regolano la crescita e la proliferazione cellulare (fattori di crescita e loro recettori).

Mutazioni al loro interno originano un aumento dell'attività di produzione proteica di quel gene ed una crescita cellulare non più regolata dai normali meccanismi; il protooncogene "attivato" viene finalmente denominato oncogene ed è responsabile dell'instaurarsi della neoplasia.

Più di 60 oncogeni sono stati sino ad oggi identificati e riconosciuti avere un ruolo nella cancerogenesi umana ed alcuni, in particolare, in quella gastrica.

Il c-erbB-2 è un protooncogene che fa parte del gruppo delle chinasi proteiche e, se presente come oncogene, favorisce un'aumento della attività tirosino-chinasica all'interno della cellula, con sua conseguente crescita sregolata.

La sua aumentata espressione è stata chiaramente dimostrata nel cancro gastrico in fase avanzata (soprattutto di tipo intestinale) e correlata ad una peggiore prognosi (28). Per quanto riguarda l'egc, studi recenti hanno evidenziato come il rischio di metastasi linfonodali sia tre volte maggiore nelle neoplasie che presentano una amplificazione della proteina c-erbB-2 rispetto a quelle che ne sono prive (29), come avviene anche per il cancro della mammella (30). Nello stesso studio, da una analisi multivariata che comprendeva i principali fattori prognostici già conosciuti, l'aumentata espressione della proteina è anche emersa come uno dei fattori indipendenti più significativi per il rischio di sviluppare metastasi linfonodali; la significatività si è rivelata inferiore a quella espressa dalle dimensioni del T, ma superiore a quella relativa al tipo macroscopico ed alla profondità di invasione parietale.

Un'altra categoria funzionale di protooncogeni che è stata oggetto di numerose investigazioni, è quella dei fattori di crescita, gruppo di sostanze che agiscono come segnali ormonali per la moltiplicazione cellulare e la modulazione dei complessi rapporti esistenti tra le diverse cellule.

Se uno dei geni di tali fattori risulta espresso in modo inappropriato, ne consegue una crescita cellulare sregolata ed una alterazione della interazione esistente tra le cellule tumorali e quelle stromali.

Il fattore di crescita trasformante (TGF) ed il fattore di crescita epidermoidale (EGF), in condizioni particolari, sono già stati precedentemente correlati con la malignità biologica nel cancro gastrico (31).

Un approfondito studio immunostochimico sul ruolo dei due fattori nell'egc di tipo PEN con alta capacità di crescita, è stato effettuato recentemente da Hirayama e coll. (32).

Gli Autori hanno dimostrato che l'EGF era coinvolto nella specifica crescita di tipo infiltrativo che caratterizza questa neoplasia e che la presenza contemporanea dell'EGF e del TGF erano in stretta correlazione con tumori a componente scirrosa; la dimostrazione della loro presenza nel materiale biotico prelevato in corso di endoscopia può quindi essere ragionevolmente considerata come indice diagnostico di egc di tipo PEN infiltrativo e di lesione iniziale di cancro gastrico del tipo linite plastica.

Geni oncosoppressori - Rappresentano la classe di geni più recentemente scoperta nello studio della cancerogenesi.

Si definisce antioncogene o gene oncosoppressore un gene che normalmente inibisce la trasformazione in senso neoplastico, ma la consente quando subisce esso stesso una mutazione o una delezione.

I prodotti dei geni oncosoppressori sono dunque degli inibitori di crescita: la perdita della loro funzione risulta nell'espressione di un fenotipo trasformato.

Diversi ne sono stati identificati sino ad oggi ed attualmente la più comune anomalia genetica conosciuta, in stretto rapporto con le neoplasie umane, riguarda proprio la mutazione di uno di tali geni, il p53 (33).

La sua presenza in forma alterata, ricercata con metodica immunostochimica, è stata già correlata nel cancro gastrico in fase avanzata ad una peggiore prognosi, alla tendenza verso un coinvolgimento linfonodale più frequente e ad una invasione parietale più profonda (34).

Molto recentemente un gruppo di lavoro giapponese ha riportato gli stessi risultati per l'egc: inoltre, in un'analisi multivariata comprendente i principali criteri prognostici clinicopatologici già noti, il p53 è risultato come fattore prognostico indipendente, con una sopravvivenza a 5 anni del 92,1% per i pazienti p53 negativi e del 71,2% per i p53 positivi (35).

L'immunopositività per il p53 è stata dimostrata nell'egc e nella mucosa adiacente al tumore con displasia di tipo severo, ma non nella mucosa con metaplasia intestinale, facendo concludere che il progressivo incremento di immunoreattività per il p53 mutato nella sequenza displasia-egc-cancro, supporta la teoria che le anomalie di questo gene sono legate alla cancerogenesi ed alla progressione neoplastica dei tumori dello stomaco (36).

b) Ploidia

Sin dal principio degli anni '80 le anomalie quantitative del contenuto in DNA nucleare delle cellule neoplastiche erano state oggetto di investigazione in diverse neoplasie umane, in alcune delle quali la ploidia, misurata con tecniche citofluorimetriche, si era rivelata un valido indicatore prognostico (37).

Anche nel carcinoma gastrico la prognosi si era dimostrata peggiore nei tumori con corredo aneuploide (alta ploidia) rispetto a quelli con corredo diploide (bassa ploidia) (38,39), (vedi Cap. 8).

Per quanto riguarda l'egc sono state riportate strette correlazioni tra il patrimonio in DNA della cellula neoplastica e la sopravvivenza a distanza: nei tumori aneuploidi l'infiltrazione della sottomucosa, l'invasione vascolare, il coinvolgimento linfonodale e la recidiva a distanza sono risultati più frequenti in maniera significativa rispetto ai tumori diploidi, ipotizzando per questi ultimi un basso indice proliferativo ed una progressione locale più lenta e quindi una prognosi migliore (40-42).

Di grande interesse le correlazioni fatte da Inokuchi tra la ploidia ed i growth patterns: 19 pazienti con growth pattern tipo Super mostrarono una ploidia bassa nell'84% dei casi, mentre 17 pazienti con growth pattern tipo Pen A mostrarono un corredo di DNA tri o tetraploide nell'82% dei casi (25, 26).

Di grande interesse lo studio di Aretxabala (42), nel quale sono riportati i contenuti di DNA in 65 pazienti con egc: i tumori a bassa ploidia risultarono essere più frequenti nelle neoplasie ad esclusiva localizzazione intramucosa. Inoltre, nei pazienti che presentavano invasione della tonaca sottomucosa, la presenza di ploidia alta in meno del 10% della popolazione fu associata a sopravvivenze medie a 5 anni del 92%, mentre, se l'alto contenuto di DNA era presente in più del 10% delle cellule tumorali, la sopravvivenza media a 5 anni scendeva al 36%. Infine, nei tumori ad aspetto morfologico elevato con ploidia alta in più del 10% della popolazione cellulare, la sopravvivenza media a 5 anni precipitava al 12.5%.

Brito analizzando 100 casi di egc tutti derivanti da una popolazione Europea, giunge alle medesime conclusioni degli Autori Giapponesi, postulando che non esistono in realtà grandi differenze tra il comportamento biologico della neoplasia nelle popolazioni Giapponese ed Europea (43).

Un ulteriore dato interessante che emerge sempre dallo stesso studio è la stretta associazione tra la quantità di DNA nell'egc e l'istotipo secondo Lauren, caratteristica già sottolineata in precedenza da Czerniak (44), risultando che il carcinoma di tipo diffuso è prevalentemente diploide mentre quello di tipo intestinale è più frequentemente aneuploide.

Una certa considerazione merita, infine, la conclusione a cui sono giunti qualche tempo fa Fujimaki e coll. sul significato clinico del contenuto di eterogeneità del DNA (DH) nell'egc, cioè la presenza di popolazioni cellulari eterogenee, con un proprio contenuto di DNA nucleare eterogeneo, in precedenza dimostrato soltanto in caso di cancro gastrico in fase avanzata (45). I risultati ottenuti hanno indicato che la quantità di DNA eterogeneo può essere considerata un attendibile indice di progressione neoplastica anche in caso di neoplasia in fase precoce ed in futuro la sua misurazione potrà costituire un ulteriore supporto per porre una corretta indicazione ad una chirurgia più limitata (46).

c) Altre Caratteristiche

Solo un breve accenno viene qui fatto ad altre due caratteristiche biochimiche dell'egc che sono state negli ultimi tempi oggetto di investigazioni.

La prima riguarda il ruolo del pepsinogeno ed è di grande interesse per le prospettive che offre in tema di prognosi. Nelle forme early del cancro gastrico il grado di espressione del pepsinogeno si è rivelato direttamente correlato ad un maggior grado di malignità (47, 48) ed è stato suggerito che la sua determinazione a livello sierico potrebbe essere impiegata per eseguire programmi di screening di massa (49) (vedi Cap. 4).

La seconda è rappresentata da alcune modifiche nella espressione degli antigeni del sangue gruppo-specifici (BGR), già in precedenza dimostrate nel cancro gastrico in fase avanzata (50). Sono stati recentemente evidenziati simili cambiamenti della antigenicità tissutale anche nell'egc e nella metaplasia intestinale (51), fornendo un valido contributo per il futuro approfondimento sulle modifiche strutturali (come ad esempio la sializzazione), che interessano tali antigeni durante la sequenza della trasformazione neoplastica della mucosa gastrica (52).

Ripresa di malattia

L'egc presenta in genere una prognosi molto favorevole, con sopravvivenze a 5 anni nell'ordine del 90%. Tuttavia, sebbene considerata una neoplasia curabile con la chirurgia, il carcinoma gastrico precoce presenta una certa quota di riprese di malattia il cui studio è di grande interesse.

L'incidenza delle recidive neoplastiche dell'egc, siano esse locoregionali o a distanza, è stata riportata dall'1,4% al 5% (1, 53).

Le modalità di recidiva possono essere la via linfatica, la ematogena, la diffusione locale, peritoneale o una combinazione di alcune di queste; l'incidenza delle recidive è significativamente più elevata per le neoplasie sottomucose che per le mucose, per le neoplasie N+ nei confronti delle N-.

Altri fattori che sembrano favorire la ripresa di malattia a distanza dell'egc sono il tipo istologicamente differenziato e le lesioni macroscopicamente miste elevate-depresse.

La modalità di ripresa di malattia più frequente è la ematogena con metastasi epatiche, polmonari o ossee, che incide per circa il 60% nelle casistiche più numerose; se si considerano gli istotipi, le metastasi epatiche incidono per il 68% delle recidive da adenocarcinomi differenziati e per il 34% dei tumori indifferenziati (1).

Questo dato non è univoco, in quanto in altre esperienze, pur se le metastasi epatiche rappresentavano la modalità di ripresa di malattia più frequente, la loro incidenza non sembrava dipendere dall'istotipo, mentre da esso poteva dipendere l'intervallo libero di malattia nel senso che gli adc differenziati mostravano tendenza a recidivare più precocemente (53).

Le recidive dal letto gastrico sono per lo più delle riprese di malattia da linfectomia insufficiente, così come le cosiddette recidive sul moncone altro non sono che gli effetti di una resezione inadeguata. A questo proposito, Baba e coll. hanno pubblicato molto recentemente uno studio riguardante gli effetti della dissezione linfonodale sulla prognosi dei pazienti con egc senza coinvolgimento linfonodale. Gli Autori giungono alla conclusione che la dissezione linfonodale profilattica può potenzialmente prolungare la sopravvivenza di tali pazienti prevenendo la recidiva del tumore (53).

Tuttavia, va precisato che anche nel caso di linfonodi positivi all'atto della prima resezione, la percentuale globale delle recidive non supera il 10%, il che non sembra giustificare l'utilizzo, come da alcuni proposto, della chemioterapia adiuvante (54-56) o preoperatoria (57).

CONCLUSIONI

La definizione di egc sottintende oggi il significato di neoplasia gastrica curabile, in cui la terapia chirurgica assicura sopravvivenze a 5 anni superiori al 90%.

Di grande interesse sono l'insieme degli studi di carattere istologico, istochimico e molecolare che stanno via via chiarendo sempre nuovi aspetti del comportamento biologico dell'egc. Infatti, sembra oggi possibile l'individuazione di due tipi di neoplasia con comportamento biologico del tutto diverso, l'una espressione precoce di un carcinoma gastrico propriamente detto, di cui conserva le caratteristiche di aggressività, l'altra con caratteristiche biologiche peculiari, del tutto diverse dalle prime (lento accrescimento, malignità locale, scarsa tendenza a dare metastasi linfonodali o ematogene).

Questo dato clinico, è emerso dagli studi sulle modalità di recidiva, che sono stati in grado di individuare i tipi macro e microscopici prognosticamente più a rischio, di correlare i growth patterns ai comportamenti più o meno aggressivi, di mettere in relazione il corredo nucleare al comportamento biologico del tumore.

Il trattamento chirurgico è stato standardizzato: si ricorre alla GST nella maggior parte dei casi (le lesioni sono localizzate per lo più nei 2/3 inferiori dello stomaco e la multifocalità è di solito regionale), con le sole eccezioni delle rare neoplasie con ampia diffusione in superficie.

È richiesta una linfectomia di II livello se non si è in grado di tipizzare accuratamente la neoplasia in tutte le sue varianti prognostiche (estensione del tumore, invasione sottomucosa, individuazione preoperatoria degli N+, istotipo, growth patterns e corredo di DNA), in quanto il rischio di invasione linfonodale per alcuni tipi di egc è ancora molto elevato.

La strada della precisa tipizzazione della lesione appare ricca di promesse per quanto riguarda le applicazioni cliniche e la modulazione dell'exeresi e della linfadenectomia.

Le resezioni endoscopiche, già proposte da alcuni Autori (21,58,59), sono una interessante prospettiva che va per il momento riservata a Centri altamente specializzati.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K: *Recurrence of Early Gastric Cancer. Follow-up of 1475 Patients and Review of the Japanese Literature.* Cancer 72:3174, 1993.
- 2) Friesen G, Dockerty MB, Remine WH: *Superficial carcinoma of the stomach.* Surgery 51:300, 1962.
- 3) Green PHR, O'Toole KM, Slonim D, et al.: *Increasing incidence and excellent survival of patients with early gastric cancer: Experience in a United States medical center.* Am J Med 85:658, 1988.
- 4) Boddie AW, McBride CM, Balch CM: *Gastric cancer.* Am J Surg 157:658, 1989.
- 5) Hereber G, Teichmann RK, Kramling HJ, Gunther B: *Results of Gastric Resection for Carcinoma of the Stomach: The European Experience.* World J Surg 12:374, 1988.
- 6) Hirota T, Ming SC, Itabashi M: *Pathology of Early Gastric Cancer.* In: Gastric Cancer, Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Karuyama K, Tahara E, Eds. Springer Verlag, Tokyo, p.66, 1993.
- 7) Folli S, Dente M, Dell'Amore D, et al.: *Early gastric cancer: prognostic factors in 223 patients.* Br J Surg 82:952, 1995.
- 8) Nagayo T: *Mode of origin of gastric mucosal cancer with special reference to that of "superficial spreading type".* Gann Monogr Cancer Res 3:113, 1966.
- 9) Hayashida T, Kidodoro T: *End results of early gastric cancer collected from 22 institutions.* Stomach Intestine 4:1077, 1969.
- 10) Green PHR, O'Toole KM, Weinberg LM, Goldfarb JP: *Early gastric cancer.* Gastroenterology 81:247, 1981.
- 11) Nakamura K: *Histogenesis of the gastric cancer and its clinical application.* Tsukuba International Center, Ibaraki, Japan, 1983.
- 12) Japanese Research Society for Gastric Cancer: *The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology.* Jpn J Surg 11:127, 1981.
- 13) Watanabe H, Jass JR, Sobin LH: *Histological typing of esophageal and gastric tumours. World Health Organization international histological classification of tumours (2nd ed.).* Springer, Berlin, vol. 18:20, 1989.
- 14) Purri P: *Il carcinoma superficiale dello stomaco (egc).* Ed. Minerva Medica, 1984.
- 15) Johansen A: *Early gastric cancer. In: Pathology of the gastrointestinal tract (edited by Morson).* Springer-Verlag, Berlin, p.1, 1976.
- 16) Morson B, Dawson I: *Early colorectal cancer.* In: Gastrointestinal Pathology, Blackwell Scientific Publications, p.654, 1979.
- 17) Bearzi I, Ranaldi R: *Multifocal Early Gastric Cancer: Morphology and Histogenesis.* Path Res Pract 181:144, 1986.
- 18) Guglielmi A, Laterza E, de Manzoni G, et al.: *Stato attuale dell'early gastric cancer in Italia. Confronto con le casistiche giapponesi.* Chire Gastroent 22 (4):460, 1988.
- 19) Moreaux J, Bougaran J: *Early Gastric Cancer. A 25-Year Surgical Experience.* Ann Surg 217(4):347, 1993.
- 20) Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T: *Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality.* World J Surg 11:418, 1987.
- 21) Sano T, Kobori O, Muto T: *Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of the tumor.* Br J Surg 79:241, 1992.
- 22) Baba H, Maheara Y, Okuyama T, et al.: *Lymph Node Metastasis and Macroscopic Features in Early Gastric Cancer.* Hepato-Gastroenterol 41:380, 1994.
- 23) Iriyama K, Asakawa T, Koike H, et al.: *Is Extensive Lymphadenectomy Necessary for Surgical Treatment of Intramucosal Carcinoma of the Stomach?* Arch Surg 124:309, 1989.
- 24) Inokuchi K, Inutsuka S, Furusawa M, et al.: *Development of superficial carcinoma of the stomach: Report of late recurrence.* Ann Surg 64:145, 1966.
- 25) Kodama Y, Inonuchi K, Soejima K, et al.: *Growth Patterns and prognosis in Early Gastric Carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types.* Cancer 51:320, 1983.
- 26) Inonuchi K, Kodama Y, Sasaki O, et al.: *Differentiation of growth patterns of early gastric carcinoma determined by cytophotometric analysis.* Cancer 51:1138, 1983.
- 27) Tahara E: *Molecular Biology of Gastric Cancer.* World J Surg 19 (4): 484, 1995.
- 28) Unchino S, Tsuda H, Maruyama K, et al.: *Overexpression of c-erbB-2 Protein in Gastric Cancer.* Cancer 72: 3179, 1993.
- 29) Yonemura Y, Ninomiya I, Ohoyama S, et al.: *Correlation of c-erbB-2 Protein Expression and Lymph Node Status in Early Gastric Cancer.* Oncology 49: 363, 1992.
- 30) Burger MS, Locher GW, Sauer S, et al.: *Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading.* Cancer Res 48: 1238, 1988.
- 31) Tahara E, Sumiyoshi H, Hata J, et al.: *Human epidermal growth factor in gastric carcinoma as a biological marker of high malignancy.* Jpn J Cancer Res 77: 145, 1986.
- 32) Hirayama D, Fujimori T, Satonaka K, et al.: *Immunohistochemical Study of Epidermal Growth Factor and Transforming Growth Factor- β in the Penetrating Type of Early Gastric Cancer.* Hum Pathol 23 (6): 681, 1992.
- 33) Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris C: *p53 mutation in human cancer.* Science 253: 49, 1991.
- 34) Martin H, Filipe M, Morris R, et al.: *p53 expression and prognosis in gastric carcinoma.* Int J Cancer 50: 859, 1992.
- 35) Fonseca L, Yonemura Y, De Aretxabala, et al.: *p53 Detection as a Prognostic Factor in Early Gastric Cancer.* Oncology 51: 485, 1994.

- 36) Brito MJ, Williams GT, Thompson H, Filipe M: *Expression of p53 in early (T1) gastric carcinoma and precancerous adjacent mucosa*. Gut 35: 1697, 1994.
- 37) Barlogie B, Drewinko B, Schumann J, et al.: *Cellular DNA content as a marker of neoplasia in man*. Am J Med 69: 195, 1980.
- 38) Yonemura Y, Sugiyama K, Kamata I, et al.: *Dna ploidy and malignancy in gastric cancer*. Oncologia 20: 24, 1987.
- 39) Kimura H, Yonemura Y: *Flow cytometric analysis of nuclear DNA content in advanced gastric cancer and its relationship with prognosis*. Cancer 67: 2588, 1991.
- 40) Korenaga D, Okamura T, Saito A, et al.: *Dna ploidy is closely linked to tumor invasion, lymph node metastases and prognosis in clinical gastric cancer*. Cancer 62: 309, 1988.
- 41) Yonemura Y, Sugiyama K, Kamata T, et al.: *Correlation of DNA Ploidy and Clinical Outcome in Early Gastric Cancer*. Oncology 47: 49, 1990.
- 42) de Aretxabala X, Yonemura Y, Sugiyama K, et al.: *DNA ploidy in early gastric cancer and its relationship to prognosis*. Br J Cancer 58:81, 1988.
- 43) Brito MJ, Filipe M, Williams GT, et al.: *DNA ploidy in early gastric carcinoma (T1): a flow cytometric study of 100 European cases*. Gut 34: 230, 1993.
- 44) Czerniak B, Herz F, Koss L: *DNA distribution patterns in early gastric carcinomas: a Feulgen cytometric study of gastric brush smears*. Cancer 59: 113, 1987.
- 45) Umehara Y, Kimura T, Yoshida M, et al.: *Heterogeneity in Early and Advanced Gastric Carcinomas by Flow Cytometric DNA Analysis*. J Surg Oncol 52: 97, 1993.
- 46) Fujikaki E, Nakano O, Yamashiki H, et al.: *Clinical significance of DNA ploidy heterogeneity in early gastric cancers*. Gan To Kagaku Ryoho 21 (Suppl 1p): 32, 1994.
- 47) Fiocca R, Cornaggia R, Villani L, et al.: *Expression of Pepsinogen II in Gastric Cancer. Its Relationship to Local Invasion and Lymph Node Metastases*. Cancer 61: 956, 1988.
- 48) Kodama M, Koyama K, Tsuburaya Y, et al.: *Group I pepsinogen for early detection of gastric cancer recurrence after total gastrectomy*. World J Surg 14:94, 1990.
- 49) Miki K: *Pepsinogen*. Nippon Rinsho 53 (5): 1198, 1995.
- 50) Sakamoto J, Watanabe T, Tokumaru T, et al.: *Expression of Lewis-a, Lewis-b, Lewis-x, Lewis-y, sialyl-Lewis-a and sialyl-Lewis-x, blood group antigens in human gastric carcinoma and in normal gastric tissue*. Cancer Res 49: 745, 1989.
- 51) Murata K, Egami H, Shibata Y, et al.: *Expression of Blood Group-Related Antigens, ABH, Lewis-a, Lewis-b, Lewis-x, Lewis-y, CA19-9 and CSLEX1 in Early Cancer, Intestinal Metaplasia and Uninvolved Mucosa of the Stomach*. Am J Clin Pathol 98: 67, 1992.
- 52) Inagaki H, Sakamoto J, Nakazato H, et al.: *Expression of Lewis-a, Lewis-b, and sialated Lewis-a antigens in early and advanced human gastric cancers*. J Surg Oncol 44: 208, 1990.
- 53) Baba H, Maheara Y, Takeuchi H, et al.: *Effect of lymph node dissection of the prognosis in patients with node-negative early gastric cancer*. Surgery 117 (2):165, 1995.
- 54) Orita H, Matsusaka T, Wakasugi K, et al.: *Clinicopathologic Evaluation of Recurrence in Early Gastric Cancer*. Jpn J Surg 22:19, 1992.
- 55) Matsukaka T, Kodama Y, Soejima K, et al.: *Recurrence in Early Gastric Cancer. A Pathologic Evaluation*. Cancer 46: 168, 1980.
- 56) Sasaki A, Furusawa M, Tomoda H, et al.: *Effect of adjuvant therapy chemotherapy for patients with early gastric cancer*. Gan To Kagaku Ryoho 21 (1):37, 1994.
- 57) Kumagai K, Yasui A, Nishida Y, et al.: *The significance of preoperative chemotherapy for early gastric carcinoma*. Surg Today 23 (10):875, 1993.
- 58) Mizumoto S, Misumi A, Harada K, et al.: *Evaluation of endoscopic mucosal resection (EMR) as a curative therapy against early gastric cancer*. Nippon Geka Gakkai Zasshi 93 (9):1071, 1992.
- 59) Ashida K, Tanaka M, Ohshiba S: *Endoscopic surgery for early gastric cancer by endoscopic mucosal resection (EMR)*. Gan To Kagaku Ryoho 22(2):196, 1995.

CAPITOLO 26

IL CANCRO DEL CARDIAS

Il cancro del cardias mostra una decisa controtendenza nei confronti delle neoplasie gastriche in generale, essendo riferito in netto incremento nelle principali casistiche dei paesi occidentali, passando dal 15% al 40% di tutti i tumori dello stomaco (1-7).

Questo trend non trova conferma nel nostro Paese: infatti, facendo riferimento ai dati relativi alla casistica ACOI - Italian Stomach Cancer Group relativa ai periodi 1961-1985 e 1986-1990, oggetto di analisi retrospettive e prospettive, l'incidenza del cancro del cardias appare stazionaria, attestandosi in entrambi i periodi intorno al 7% del totale dei cancri dello stomaco (vedi Cap. 22).

La scelta del trattamento è tuttora oggetto di controversia, non solo per quanto riguarda il tipo di approccio chirurgico, ma anche in relazione alla entità della exeresi. Dai risultati di un questionario sottoposto a 22 centri Europei su un totale di 1200 pazienti pubblicato da Holscher e Siewert nel 1985, sono emerse ben sette tecniche chirurgiche diverse in relazione alla entità della exeresi (8). Le cause di tale incertezza dal punto di vista terapeutico sono essenzialmente dovute alla mancanza di risultati certi a favore dell'una o dell'altra metodica, da imputare soprattutto alle controversie esistenti sulla definizione stessa di carcinoma del cardias, utilizzata con troppa ambiguità nell'ambito della letteratura internazionale.

Definizione

“At the lower end of the esophagus confusion reigns”: le conclusioni alle quali sono pervenuti De Meester e Barlow nel 1988 sembrano ancora valide a tutt'oggi (9, 10).

Infatti, nonostante la maggioranza degli Autori tenda ad identificare il cancro del cardias con un adenocarcinoma del terzo prossimale dello stomaco, numerosi studi epidemiologici ne sottolineano la stretta correlazione con le neoplasie dell'esofago (11-13).

In effetti, il carcinoma del cardias presenta alcune caratteristiche peculiari che lo differenziano dalle altre neoplasie gastriche: la distribuzione etnico-geografica (maggiore incidenza nei paesi occidentali), l'età di comparsa più elevata (intorno ai 65 anni), il rapporto sesso maschile/femminile più alto (fino a 6:1), l'associazione con l'ernia iatale e con il reflusso gastro-esofageo (40% dei casi), il comportamento biologico molto più aggressivo, la prognosi più sfavorevole (14-16).

Da un punto di vista puramente anatomico la definizione di “cardias” andrebbe sostituita con quella più corretta di “giunzione esofago-gastrica”, riferendosi al tratto di canale alimentare situato tra la porzione terminale dell'esofago e quella prossimale dello stomaco, laddove la muscolatura del primo si continua direttamente con quella del secondo; questa regione non coincide necessariamente con la linea Z.

Siewert definisce il territorio cardiale come una struttura a limiti convenzionali, compresa tra i 5 cm a monte e i 5 cm a valle dello sfintere esofageo inferiore (17). Di conseguenza nella definizione di cancro del cardias vengono ad essere compresi tre differenti tipi di neoplasia (Fig. 1):

a) tipo I. Adenocarcinoma su brachiesofago (esofago di Barrett): il centro della neoplasia e più del 75% della sua massa sono situati nell'esofago tubulare (18);

b) tipo II. Carcinoma del cardias propriamente detto, il cui centro giace entro 2 cm dal cardias anatomico (19);

c) tipo III. Carcinoma del fondo dello stomaco o della regione sottocardiale, quando questo infilti la giunzione esofago-gastrica (cardias anatomico) e/o il terzo inferiore dell'esofago.

Attualmente il cancro del cardias viene per lo più ritenuto una entità nosologica autonoma in considerazione delle sue particolari caratteristiche cliniche (la disfagia è il sintomo comune a tutti i pazienti) e delle sue peculiari modalità evolutive (infiltrazione dell'esofago per via sottomucosa, metastasi linfonodali mediastiniche) (20-25): la tendenza più diffusa è comunque quella di distinguere le forme a partenza esofagea (rare) e quelle a partenza gastrica (quasi il 90% di tutte le neoplasie del cardias) (26).

a) Neoplasie del versante esofageo

Sono rappresentate da due istotipi diversi, il carcinoma malpighiano e l'adenocarcinoma. Del carcinoma malpighiano, che è la forma più frequente, sono stati identificati i fattori di rischio nell'abuso di alcool, di tabacco e di bevande e cibi molto caldi e le lesioni precancerose rappresentate dalla sindrome di Plummer-Vinson, dalla stenosi da caustici e dall'acalasia (27).

Recentemente Clark ha sottolineato l'importanza dello stretto legame esistente tra il reflusso gastroesofageo e l'aumentato rischio di insorgenza della neoplasia, al fine di attuare programmi di prevenzione e/o diagnosi precoce nei soggetti a rischio più elevato (28).

Gli adenocarcinomi, al contrario, corrispondono solo al 10% circa dei carcinomi esofagei e sono rappresentati soprattutto da carcinomi su brachiesofago o esofago di Barrett: tale lesione è costituita da una metaplasia colonnare secondaria ad una esofagite da reflusso ed è considerata una lesione precancerosa ad alto rischio (26, 29-31).

Dal punto di vista terapeutico per entrambi gli istotipi valgono le regole generali della chirurgia del cancro dell'esofago, tenendo conto che tali neoplasie, pur raggiungendo raramente dimensioni considerevoli al momento della diagnosi, sono caratterizzate da una frequente invasione linfonodale mediastinica e addominale e da una estesa infiltrazione sottomucosa della parete esofagea verso l'alto e di quella gastrica verso il basso (14, 32).

b) Adenocarcinomi del versante gastrico

In questa categoria sono compresi tutti i carcinomi dello stomaco che, nascendo dal fondo gastrico, raggiungono la giunzione esofago-gastrica o la superano fino a raggiungere l'esofago distale.

Già dalla definizione si evince che la loro frequenza è di gran lunga superiore a quella dell'omologo esofageo (rapporto 10:1), dal quale si differenziano per alcune caratteristiche di ordine epidemiologico già riferite, anatomopatologico (per la varietà delle forme macroscopiche ed istologiche descritte), eziopatogenetico (i fattori di rischio sono quelli comuni a tutte le neoplasie gastriche) e chirurgico (il trattamento è basato principalmente sulla gastrectomia totale) (26).

Stadiazione

La stadiazione del cancro del cardias risente delle difficoltà incontrate per la sua definizione: a questa neoplasia infatti mal si adattano le classificazioni del sistema TNM del 1983 relative sia allo stomaco che all'esofago.

Nell'edizione TNM del 1988 la stadiazione delle neoplasie dell'esofago è stata modificata in tal senso, con l'aggiunta del parametro T4 per indicare l'invasione delle strutture adiacenti (precedentemente inquadrate come T3) e con la suddivisione del II stadio in IIa e IIb in dipendenza della coesistenza o meno di metastasi linfonodali.

Ellis (33) ha paragonato i due sistemi classificativi applicandoli alla medesima casistica. I dati concernenti 265 pazienti con carcinoma del cardias o del terzo inferiore dell'esofago sottoposti ad esofago-gastrectomia nel periodo 1970-88, sono stati riesaminati e riclassificati secondo i nuovi criteri: la comparazione con le risultanze della vecchia stadiazione non sono state entusiasmanti, specie nell'ottica della valutazione prognostica. Il nuovo staging non si è dimostrato in grado di fornire una migliore discriminazione degli stadi correlata ai risultati a distanza: infatti, la sopravvivenza dei pazienti in stadio IIa risultava molto simile a quella dei pazienti al I stadio, mentre quella dei pazienti in stadio IIb era sovrapponibile a quella del III stadio. Dal momento che i principali fattori prognostici indipendenti erano rappresentati dalla profondità di invasione parietale e dall'estensione del

coinvolgimento linfonodale, è stata successivamente applicata ai medesimi casi la classificazione WNM proposta da Skinner (34), che si fonda proprio su tali parametri (Tab. 1). Questa stadiazione ha consentito correlazioni tra reperti patologici e sopravvivenza maggiormente distinti tra i differenti stadi, dimostrandosi più precisa ed utile dal un punto di vista prognostico, come confermato da altri recenti studi (35).

Tabella 1 - Classificazione WNMdi Skinner

<i>Groups</i>	<i>WNM Classification</i>
Early	W0 N0
	W0 N1
	W1 N0
	W1 N1
Intermediate	W0 N2
	W1 N2
	W2 N0
	W2 N1
Late	W2 N2

Wall penetration

- W0 = Tumor penetration through the basement membrane of the mucosa but not through the muscularis mucosa
- W1 = Tumor penetration through the muscularis mucosa and into but not through muscle layers
- W2 = Tumor penetration through muscle layers

Lymph node involvement

- N0 = No lymph node involvement
- N1 = One to four lymph nodes involved
- N2 = Five or more lymph nodes involved

Systemic metastasis

- M0 = No metastasis
- M1 = Distant metastasis

Holscher (36) e Siewert (21) fanno notare che la mancanza di rivestimento sieroso a livello dell'esofago terminale, del cardias e della parete posteriore del fondo gastrico puo' condizionare fortemente la definizione di due parametri oncologici fondamentali per la classificazione TNM: il parametro T e la diffusione linfatica. Secondo questi Autori, l'assenza della tonaca sierosa comporta che una buona percentuale di neoplasie affioranti alla superficie del viscere e infiltranti il grasso periviscerale vengano comunque classificate come pT2, quando in altre regioni verrebbero definite come pT3 perchè infiltranti la sierosa. La riclassificazione di queste neoplasie come pT3 rende predominanti gli stadi avanzati in questa regione, facendo giustizia dell'alta incidenza fatta registrare dalla categoria pT2 e della contemporanea bassa incidenza della pT1; il downstaging risultante da questo errore di fondo dà la falsa impressione che i tumori del cardias siano per lo più neoplasie precoci con pessima prognosi (37, 38). La loro ridefinizione comporta che i risultati del trattamento dei carcinomi cardiaci diventano assai più simili a quelli delle neoplasie di altre regioni dello stomaco.

Questo rilievo è stato recepito dalla commissione sul TNM che nel supplemento pubblicato nel 1993 prevede una suddivisione del parametro pT2 in due sottogruppi: pT2a, quando il tumore invade la muscolare propria, pT2b quando la neoplasia sconfinava da essa (39).

La particolare situazione anatomica del terzo superiore dello stomaco può anche influenzare le vie di diffusione per via linfatica delle neoplasie proprie di questa sede: la collocazione retroperitoneale potrebbe infatti favorire una precoce colonizzazione delle stazioni paraortiche, dell'ilo renale, dell'ilo splenico (l6 a1,2; b1,2; 10,

11) che andrebbero forse rilette come stazioni di I o II livello e non più di III e IV livello come d'uso per le neoplasie delle altre sedi.

Diffusione

È fortemente caratterizzata da spiccata tendenza alla infiltrazione ascendente per via sottomucosa lungo le pareti dell'esofago e da precoci metastasi linfonodali.

a) Diffusione per via sottomucosa

La ricca rete linfatica della sottomucosa gastrica prosegue lungo la parte esofagea senza soluzioni di continuità: la diffusione verso l'esofago è di conseguenza quasi esclusivamente dovuta alla permeazione dei linfatici sottomucosi e può avvenire anche con mucosa sovrastante indenne, dando luogo al fenomeno delle "skip lesions". Si intuisce facilmente come questo possa rappresentare uno dei maggiori problemi nella ricerca della radicalità: infatti lo stabilire dove far cadere il margine di sezione prossimale è uno dei principali interrogativi non risolti nella terapia chirurgica del carcinoma cardiale. Né la scelta riveste un semplice significato teorico in quanto comporta precise opzioni di carattere chirurgico (vie di accesso, estensione dell'exeresi etc.) ed il rischio della temibile evenienza rappresentata dalla recidiva anastomotica prossimale.

La definizione dell'entità della resezione esofagea e quindi del margine di clearance prossimale varia ampiamente nelle diverse esperienze: così Autori che adottano un margine intorno ai 2 cm riportano percentuali di recidiva superiori al 30% (40-42), che si riducono al 12% (43-45) con un margine di 5 cm e a meno del 5% con una clearance di almeno 6 cm (32, 46); proprio il valore di 6 cm è stato per lungo tempo considerato il margine di sicurezza nella chirurgia del cancro del cardias (47, 48). Tuttavia, con le recenti acquisizioni anatomopatologiche sulle strutture linfatiche della regione e con il moltiplicarsi delle esperienze, si è andato sempre più affermando il principio della necessità di una resezione esofagea più ampia, supportato dal notevole miglioramento delle percentuali di sopravvivenza (49, 50), dalla netta diminuzione dell'incidenza delle recidive anastomotiche fino alla loro virtuale scomparsa con margine di sicurezza prossimo ai 10 cm (51-53). Inoltre, in caso di istotipo diffuso di Lauren, caratterizzato da crescita discontinua (17, 20, 23, 54), esiste una precisa indicazione alla ricerca di un margine di clearance il più ampio possibile.

Nei confronti della diffusione in senso distale esistono ancora oggi alcune controversie. Nella maggior parte dei casi, rimangono valide le norme già stabilite per la chirurgia del cancro del terzo superiore dello stomaco, cioè l'indicazione alla Gastrectomia Totale (GT) di principio (17, 19, 53, 55-59).

Per la verità la GT non si è mai dimostrata realmente superiore alla Resezione Polare Superiore (RPS) in termini di sopravvivenza: Jackl riporta la sua esperienza su una popolazione di 125 pazienti con adenocarcinoma del cardias in cui l'entità della resezione non ha influenzato in alcun modo la sopravvivenza a 5 anni, che è stata del 18% per la GT contro il 17% per la RPS (60); il reale vantaggio offerto dalla GT consisterebbe esclusivamente in una più precisa stadiazione postoperatoria.

Tuttavia, in presenza di una neoplasia non affiorante alla superficie del viscere (T1 e T2), nella quale i linfonodi delle stazioni n 5 e 6 sono indenni in un'altissima percentuale di casi (61), sembra ancora giustificata l'adozione della RPS (62), tenendo in considerazione la possibilità di una linfectomia inadeguata ed il rischio di patologia secondaria rappresentata dalla malattia da reflusso.

b) Diffusione per via linfatica

La diffusione linfatica del cancro gastrico alle stazioni linfonodali mediastiniche è ancora molto discussa (63).

Maruyama (64) riporta tre vie fondamentali di drenaggio linfatico a partenza dal cardias:

1) via ascendente, lungo il decorso della parete esofagea fino al mediastino;
2) via destrorsa, dalla piccola curva, lungo i rami cardio-esofagei e l'arteria gastrica sinistra, fino al tripode celiaco;

3) via sinistrorsa, dalla parete posteriore, attraverso la grande curva ed il bordo superiore del pancreas, fino all'ilo splenico ed alle strutture retroperitoneali (stazioni 10, 11, 14, 15, 16).

Husemann ha osservato un interessamento dei linfonodi regionali in percentuale uguale agli altri carcinomi dello stomaco; al contrario, nei soli carcinomi del cardias, i linfonodi paracardiali e paraesofagei erano interessati rispettivamente nel 48% e 37% dei casi (20).

In un accurato studio prospettico viene confermato l'interessamento linfonodale mediastinico nel cancro del cardias: i linfonodi paraesofagei inferiori e diaframmatici risultarono positivi nel 18,2% dei casi (53); anche Clark riporta percentuali simili, con interessamento dei linfonodi diaframmatici nel 35% dei casi e di quelli paraesofagei nel 28% (65).

c) Diffusione per via ematica

La neoplasia metastatizza principalmente attraverso il sistema portale ed il fegato rappresenta quindi l'organo bersaglio più frequente (oltre la metà dei casi), seguito da peritoneo, polmoni, ecc. in percentuali significativamente minori (14, 21, 24, 66).

Fattori prognostici

La prognosi del carcinoma del cardias è decisamente sfavorevole, dal momento che nell'ultimo decennio vengono riportate percentuali di sopravvivenza a 5 anni dopo chirurgia resettiva tra il 10% ed il 25% (Tab. 2).

**Tabella 2 - Sopravvivenza dopo resezione per carcinoma del cardias:
risultati della Letteratura.**

<i>Autore</i>	<i>Anno</i>	<i>Numero di Pazienti</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>
ALLUM (68)	1986	265	9,8 %
MEYER (69)	1987	214	25,3 %
PERACCHIA (32)	1987	168	19,1%
HENNESSY (70)	1988	128	24,1%
ELLIS (43)	1988	127	22,4 %
MOREAUX (44)	1988	81	18,5 %
VISSET (67)	1992	71	10,2 %
STIPA (22)	1992	211	16,7 %
BLOMJOUS (66)	1993	112	24 %
JACKL (60)	1995	125	15 %

Alcune casistiche riportano percentuali di sopravvivenza a 5 anni del 5% (71) o inferiori (72).

Una delle cause principali di una prognosi così severa è rappresentata dalla elevata incidenza degli stadi avanzati, specie alla luce di quanto sottolineato da Siewert (21): considerando che il 30% della superficie della regione cardiaca non è coperta da sierosa, una notevole percentuale di neoplasie classificate come T2 sono in effetti T3, facendo spostare l'asse d'incidenza per stadio verso le forme più avanzate.

Dall'esperienza di Siewert si ricava inoltre che, dopo aver effettuato la "correzione" trasformando i T2 affioranti alla superficie del viscere in T3 effettivi, l'incidenza della neoplasia agli stadi I e II passa dal 44.1% al 24.6, contro il 45% fatto rilevare dai carcinomi del terzo medio ed inferiore (21).

Senz'altro la variabile del "T3 fantasma" può risultare di grande importanza nella prognosi oltremodo severa di questa neoplasia, sottolineando ancora di più la necessità della diagnosi precoce soprattutto per i carcinomi di questa particolare regione.

Sta di fatto che le sopravvivenze a 5 anni per gli early cancers cardiaci risultano molto soddisfacenti, con percentuali che vanno dal 65% (69, 73) fino a più del 90% (44, 74). Tuttavia l'incidenza delle neoplasie cardiaci in fase early nelle diverse casistiche è piuttosto bassa, variando tra il 3% e l'11% (20, 22, 24, 25, 73): Mori riporta che solo nell'1% di 2237 pazienti con early gastric cancer la neoplasia era localizzata nel cardias (75). In accordo con questi dati, anche nella casistica ACOI tale incidenza è risultata del 5,6%.

Strettamente correlati alla stadiazione sono i parametri T ed N.

La profondità di invasione parietale della neoplasia non è direttamente dipendente dal suo diametro massimo (76): quest'ultimo inoltre non sembra avere valenze prognostiche, non correlandosi con la sopravvivenza a distanza (40, 66, 77).

Wang ha valutato la relazione esistente tra frequenza di metastasi linfonodali e profondità di invasione del tumore primitivo (53). Nella sua esperienza il 52% dei pazienti presentava linfonodi positivi e ciò era direttamente proporzionale al grado di infiltrazione parietale.

Ohno non riscontra alcuna metastasi linfonodale negli early cancers cardiaci; al contrario, nei tumori infiltranti la muscularis propria o lo strato sottosieroso, il 78% dei pazienti era classificato N+ ed un terzo di essi presentava metastasi nelle stazioni extragastriche, mentre i tumori affioranti alla superficie del viscere o infiltranti gli organi vicini mostravano metastasi nei linfonodi extraregionali nel 60.5% dei casi (24).

Tanigawa riporta metastasi nelle stazioni linfonodali mediastiniche in un quarto dei pazienti con invasione della sierosa; al contrario, per T meno avanzati, i linfonodi si dimostrano costantemente negativi (62). Ne deriva che una estesa dissezione linfonodale dovrebbe essere riservata ai tumori estesi oltre lo strato sottomucoso, mentre una linfadenectomia relativamente conservativa sembrerebbe sufficiente per i tumori confinati allo strato sottomucoso.

Da una recente analisi multifattoriale eseguita su una casistica retrospettiva, la profondità di invasione parietale del tumore è il principale fattore predittivo indipendente di sopravvivenza, insieme alla presenza di margini di sezione istologicamente positivi per residuo neoplastico; la significatività risulta più elevata rispetto alla presenza di metastasi linfonodali ed al tipo di intervento adottato (60).

Anche la positività dei margini di sezione viene ritenuta fattore di grande importanza prognostica (22, 67), anche se essa viene rapportata non tanto alla sopravvivenza, quanto ad una maggiore incidenza di metastasi linfonodali (66).

Blomjous su una casistica di 112 pazienti con adenocarcinoma del cardias, riporta significative differenze nelle percentuali di sopravvivenza a distanza quando messe in relazione con i sottogruppi della classificazione TNM (T1-2 versus T3-4, N0 versus N1-2, M0 versus M1, Stadio I-II versus Stadio III-IV); inoltre il Grading istologico si è dimostrato correlato con l'incidenza di metastasi linfonodali e con la sopravvivenza (66) (Tab. 3), come già sottolineato in esperienze precedenti (20, 78).

Tabella 3 - Grading istologico e parametro N vs sopravvivenza a 5 anni.

<i>Grading</i>	<i>N</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
1 - 2	0	53
1 - 2	1 - 2	12
3 - 4	0	21
3 - 4	1 - 2	14

L'importanza del grading viene sottolineata anche in un altro studio comprendente 168 pazienti con cancro del cardias infiltrante l'esofago, in cui le varianti più indifferenziate si sono rivelate statisticamente correlate a neoplasie di diametro maggiore, con invasione sierosa più pronunciata, metastasi linfonodali nell'86% dei casi, alta percentuale di resezioni ritenute non curative e sopravvivenza a distanza significativamente più sfavorevole (54).

Principi di chirurgia

La terapia chirurgica delle neoplasie della giunzione esofago gastrica è oggetto di numerose controversie.

Se da una parte considerazioni di strategia operatoria forzano il chirurgo ad affrontare il tumore del cardias come se fosse un cancro dell'esofago, dall'altra acquisizioni di carattere oncologico lo spingono a considerarlo un carcinoma dello stomaco (20, 66).

Coesistono oggi due opinioni sul trattamento chirurgico di questo tumore, l'una fedele a criteri di radicalità oncologica, favorevole quindi a resezioni sempre più allargate (35), l'altra orientata verso exeresi più limitate, a causa dei risultati comunque deludenti (71, 72).

Riservando ormai solo una meritata citazione, per il loro valore storico, alle modeste resezioni esofago-gastriche sec. Lewis-Tanner del primissimo periodo (79), la chirurgia dei carcinomi cardiaci ha ricevuto un grosso contributo nell'ultimo ventennio dai notevoli progressi compiuti nei campi della chirurgia oncologica, della anestesiologia e della tecnica chirurgica.

Già alla metà degli anni '70 l'intervento di scelta era rappresentato dalla *esofagectomia subtotale associata alla resezione gastrica prossimale* condotta in basso lungo la piccola curva: veniva sempre associata una accurata linfectomia mediastinica ed addominale, come descritto nella tecnica originaria di Akiyama (80). La continuità alimentare veniva ripristinata attraverso una anastomosi tra l'esofago e lo stomaco residuo, con tecnica manuale se eseguita al collo, meccanica o manuale a seconda delle preferenze se intratoracica; questa metodica presentava indubbi vantaggi di ordine tecnico e di tempi rispetto a quelle che contemplavano la sostituzione dell'esofago con il digiuno o il colon.

Dal momento che lo stadio del tumore è il parametro che condiziona in maniera più significativa la sopravvivenza, è un fatto che il tipo di intervento può influenzare la prognosi negli stadi iniziali della neoplasia (I e II); nei pazienti con tumori al III e IV stadio, lo scopo dell'intervento è quello di rimuovere la massa neoplastica ed eliminare la disfagia, riducendo al minimo le possibilità di una recidiva locale di malattia sull'anastomosi prossimale. Va sottolineato comunque che alcuni Autori riportano risultati molto soddisfacenti in termini di sopravvivenza anche per pazienti al III stadio (43, 62), per i quali non è quindi corretto parlare di chirurgia palliativa.

Una delle questioni più largamente dibattute è quella riguardante la *necessità della toracotomia*: l'approccio toracoaddominale (42, 56, 81), la toracotomia sinistra (43, 82) o destra (25, 26), la tecnica di Ivor-Lewis (83) e la resezione transiatale (55, 84-87) hanno avuto ciascuna i propri sostenitori nel corso degli anni.

L'approccio toracoaddominale è stato ritenuto per molto tempo l'unico idoneo nel trattamento di queste particolari neoplasie situate al confine tra il torace e l'addome: i vantaggi di questa duplice via d'accesso nel consentire un'intervento a finalità curativa e nel migliorare la prognosi sono stati ampiamente illustrati (22, 35, 88, 89); tale procedura, tuttavia, comporta spesso una elevata incidenza di complicanze operatorie (22, 53, 56, 71, 72, 90).

Recentemente Nakane ha confermato l'opportunità di un esteso intervento per via toracoaddominale per rimuovere una neoplasia risalente per più di 2 cm al di sopra della giunzione esofago-gastrica: la metodica è stata in grado di assicurare un adeguato margine di resezione sul viscere ed una completa dissezione dei linfonodi mediastinici (23).

In favore della via combinata si dichiara anche Hagen nel riportare i risultati ottenuti con l'esofagectomia "en bloc", che prevede la resezione dell'esofago insieme al tessuto cellulo-adiposo ed ai linfonodi locoregionali per via combinata laparotomica e toracica destra, e con la semplice esofagectomia a torace chiuso: la sopravvivenza

globale a distanza è risultata significativamente migliore con la prima tecnica rispetto alla seconda (41% versus 14%) in un due serie omogenee di pazienti (91).

Come ampiamente dimostrato in un successivo studio dagli stessi Autori, l'incidenza delle metastasi linfonodali si dimostra strettamente legata alla profondità di invasione della neoplasia (33% negli intramucosi, 67% negli intramurali, 89% nei transmurali), mentre la percentuale complessiva di recidive a partenza dai linfonodi locoregionali si attesta sul 40%, a testimonianza della necessità di resezioni ampie e di linfadenectomie estese (65).

L'esofagectomia senza toracotomia o transiatale è stata originariamente descritta da Turner nel 1933 (92) e successivamente rilanciata alla fine degli anni 70' per estendere le indicazioni chirurgiche anche ai pazienti ad alto rischio per ridotta funzionalità cardiorespiratoria.

Questa tecnica è sicuramente in grado di ridurre la mortalità operatoria e risulta meglio tollerata dai pazienti (55, 84, 93-95): tuttavia essa non consente una completa radicalità oncologica a livello mediastinico e non è priva di serie complicanze, alcune specifiche come l'emorragia e le lesioni ricorrenti (62, 84, 86, 96, 97).

Ampie prospettive in tal senso sembrano offrire le moderne tecniche toracoscopiche in grado di far eseguire la dissezione esofagea nel mediastino sotto diretta visione e quindi con maggiore sicurezza e facilità di esecuzione.

Una variante estremamente interessante della esofagectomia a torace chiuso per via transiatale è stata proposta da Pinotti (98), che propone la sezione della porzione anteriore del diaframma sul piano mediano in modo da poter effettuare la dissezione dell'esofago sino all'altezza della vena polmonare inferiore, avendo cura di non ledere il pericardio ed i foglietti pleurici; l'intervento può essere portato a termine senza cambiamento di posizione del paziente, con indubbio risparmio sui tempi operatori.

Tanigawa (62) propone un'ampia dissezione della porzione di diaframma peritale, comprendente non solo il muscolo crurale ma anche tutto il tessuto cellulo-adiposo diaframmatico che circonda lo iato esofageo, basandosi sul concetto che la diffusione tumorale spesso coinvolge proprio le strutture adiacenti ad esso (99). L'incidenza delle complicanze minori è stata piuttosto elevata (50% circa), la sopravvivenza cumulativa a 5 anni per gli stadi I-III è stata a del 62% mentre, per i pazienti al IV stadio non si è registrata alcuna sopravvivenza oltre i due anni.

A prescindere da singoli risultati riportati da centri altamente specializzati, l'esperienza ha sostanzialmente dimostrato che, per quanto riguarda i risultati immediati (mortalità e morbidità), tale procedura è pressoché sovrapponibile agli interventi con toracotomia, mentre i risultati globali in termini di sopravvivenza a distanza rimangono comunque molto modesti per entrambe. Una ulteriore conferma in proposito viene da Fok e Wong, su una recente revisione della loro casistica comprendente ben 785 pazienti resecati per carcinoma dell'esofago e del cardias (100).

La constatazione della spiccata tendenza alla infiltrazione linfatica sottomucosa ed alle metastasi linfonodali ha spinto alcuni Autori ad interventi molto più estesi in grado di assicurare una maggiore radicalità (57, 101, 102): è stata quindi proposta la esofagogastrectomia totale con ricostruzione mediante utilizzo del colon destro o sinistro. In attesa di risultati definitivi di maggiore significatività, si può prendere atto per il momento che questo intervento non è gravato da una mortalità operatoria particolarmente elevata (7%-13,5%), ma è senza dubbio molto più impegnativo per il paziente e di lunga durata, tanto che a volte non può essere portato a termine in una singola seduta operatoria.

Tuttavia non è ancora chiaro se questo intervento debba essere adottato in neoplasie iniziali e clinicamente favorevoli (stadio I e II) come sostenuto da De Meester (101), oppure debba essere riservato agli stadi più avanzati (III e IV), come sostenuto invece da Siewert (57): controversa appare la posizione assunta da Moreno-Gonzalez che, pur riconoscendo l'opportunità di una soluzione radicale come l'esofago-gastrectomia totale, la realizza per via transiatale a torace chiuso (102).

Terapie complementari

Risultati incerti sono stati riportati sull'efficacia della chemioterapia adiuvante nel prevenire la recidiva postoperatoria di malattia (103), mentre altri sono stati positivi nei confronti del controllo locale ma non in termini di sopravvivenza (104).

Dati incoraggianti sono invece venuti da un gruppo di studio Americano che ha dimostrato un sorprendente effetto benefico da parte della chemioterapia neoadiuvante in un gruppo di 100 pazienti (105). Considerando la mortalità operatoria, il 60% dei pazienti non operati contro il 20 % dei pazienti operati risultavano vivi a 3 anni.

Ferguson riporta i risultati di un trial sulla terapia multimodale per il carcinoma della giunzione esofago-gastrica (106): dapprima è stata valutata la risposta al trattamento chemioterapico e l'operabilità dopo un ciclo di chemioterapia neoadiuvante; successivamente dopo aver valutato l'impatto della triplice terapia (chemioterapia preoperatoria, resezione chirurgica e radiochemioterapia postoperatoria) sulla sopravvivenza a distanza. È stata ottenuta una buona risposta al trattamento, senza nessun aumento significativo della mortalità o della morbilità dopo resezione ed incoraggianti risultati in termini di sopravvivenza.

Trattamento palliativo

A dispetto del fatto che il tasso di operabilità è molto cresciuto negli ultimi anni e le percentuali di reseccabilità sono oggi considerevolmente migliorate, variando nelle principali casistiche dal 50% (22, 68, 71, 107) al 75% (19, 26, 60, 108), per arrivare addirittura all'80% in alcuni centri altamente specializzati (21, 23, 25, 66, 67, 82), la prognosi dei pazienti con carcinoma del cardias resta, decisamente sfavorevole.

Molto spesso il trattamento di questa neoplasia deve essere considerato palliativo: a questo scopo, un ruolo importante rivestono oggi le procedure attuabili per via endoscopica.

Le endoprotesi metalliche e la laser terapia possono infatti fornire eccellenti risultati in termini di prolungamento dell'intervallo di tempo libero dalla disfagia e quindi di qualità di vita in pazienti selezionati (109, 110): è da tener presente che anche in questi casi i carcinomi del cardias sono caratterizzati da una maggiore incidenza di complicanze (111).

L'esperienza ACOI-ISCG (Italian Stomach Cancer Group)

Nell'ambito dei 4278 casi di cancro dello stomaco reclutati nel periodo 1986-1990 (vedi Cap. 22), i carcinomi del cardias sono stati 271, pari al 6.4%.

La suddivisione in base al TNM ha fatto rilevare un'alta incidenza di T3 e di N1, se paragonati con i dati globali dell'intera popolazione considerata (Tab. 4).

La classificazione in stadi ha messo in evidenza una bassa incidenza di neoplasie allo stadio IA ed un'alta incidenza allo stadio IIIB (Tab. 5).

Le neoplasie si sono rivelate scarsamente differenziate nel 37.6% dei casi, moderatamente differenziate nel 32%

La gastrectomia totale è stata eseguita nel 71.9% dei casi; in 33 casi è stata eseguita una resezione polare superiore (12.2%), in 21 casi una LE (7.7%), in 14 casi fu posizionata una endoprotesi.

Tab. 4 - Suddivisione per TNM.

<i>Param.T</i>	<i>n. paz.</i>	<i>%</i>	<i>Param N</i>	<i>n. paz.</i>	<i>%</i>	<i>Param.M</i>	<i>n. paz.</i>	<i>%</i>
T1	15	5.5	N0	75	27.6		212	78.2
T2	50	18.5	N1	89	32.8		40	14.8
T3	116	42.8	N2	72	26.6		19	7
T4	74	27.3	N3	15	5.5			
Tx	16	5.9	Nx	20	7.4			

Totale	271	271	271
--------	-----	-----	-----

Tab. 5 - Suddivisione per stadio.

<i>Stadio</i>	<i>n. paz.</i>	<i>%</i>
IA	12	4.4
IB	28	10.3
II	42	15.5
IIIA	52	19.2
IIIB	62	22.9
IV	73	26.9
Scon.	2	0.7
Totale	271	

L'intervento è stato eseguito a finalità curativa nel 73% dei casi.

La mortalità operatoria è stata del 12.7%.

La sopravvivenza a 5 anni per interventi a finalità curativa è risultata del 30.3% (Fig. 2).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Wang HH, Antonioli DA, Goldman H. *Comparative features of esophageal and gastric adenocarcinomas: recent changes in type and frequency.* Hum Pathol 17:482, 1986.
- 2) Meyers WC, Damiano RJ, Postlethwait RW, Rotolo FS. *Adenocarcinoma of the stomach: changing patterns over the last 4 decades.* Ann Surg 205:1, 1989.
- 3) Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. *Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia.* JAMA 265: 1287, 1991.
- 4) Kampschoer GHM, Nakajima T, Van de Velde CJH. *Changing patterns in gastric adenocarcinoma.* Br J Surg 76:914, 1989.
- 5) Paterson IM, Easton DF, Corbishley CM, Gazet JC. *Changing distribution of adenocarcinoma of the stomach.* Br J Surg 74: 481, 1987.
- 6) Ward MH, Dosemeci M, Cocco P. *Mortality from gastric cardia and lower esophagus cancer and occupation.* J Occup Med 36(11):1222, 1994.
- 7) Powell J, McConkey CC. *The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia.* Eur J Cancer Prev 1(3):265, 1992.
- 8) Holscher AH, Siewert JR. *Surgical treatment of the adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. Results of an European questionnaire.* Dig Surg 2:1, 1985.
- 9) DeMeester TR, Barlow AP. *Surgery and current management for cancer of the esophagus and cardia. Part I* Curr Probl Surg 66:480, 1988.
- 10) DeMeester TR, Barlow AP. *Surgery and current management for cancer of the esophagus and cardia. Part II* Curr Probl Surg 66:541, 1988.
- 11) Gray JR, Coldman AJ, MacDonald WC. *Cigarette and alcohol use in patients with adenocarcinoma of the gastric cardia and lower esophagus.* Cancer 69:2227, 1992.
- 12) Picton TD, Owen DA, MacDonald WC. *Comparison of esophagocardiac and more distal gastric cancer in patients with prior ulcer surgery.* Cancer 71:5, 1993.
- 13) Heidl G, Langhans P, Mellin W et al. *Adenocarcinomas of esophagus and cardis in comparison with gastric carcinoma.* J Cancer Res Clin Oncol 120 (1-2):95, 1993.

- 14) Sons HU, Bochar F. *Cancer of the distal esophagus and cardia. Incidence, tumorous infiltration and metastatic spread.* Ann Surg 203:188, 1986.
- 15) MacDonald WC, MacDonald JB. *Adenocarcinoma of the esophagus and and/or gastric cardia.* Cancer60:1094, 1987.
- 16) Heidl G, Langhans P, Krieg V et al. *Comparative studies of cardia carcinoma and infracardial gastric carcinoma.* J Cancer Res Clin Oncol 120 (1-2):91, 1993.
- 17) Holscher AH, Schuler M, Siewert JR. *Surgical treatment of gastric cancer: carcinomas of the gastroesophageal junction.* In: Hotz J, Meyer HJ, Schmoll HJ, eds. *Gastric carcinoma. Classification, diagnosis and therapy.* Springer Berlin, Heidelberg, New York, London Paris Tokyo, pp.60, 1989.
- 18) Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, Colcher H. *Adenocarcinoma complicating epitheliumlined esophagus.* Am J Clin Pathol 70:1, 1978.
- 19) Siewert JR, Holscher AH, Becker K, Gossner W. *Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation.* Chirurg 58:25, 1987.
- 20) Husemann B. *Cardia carcinoma considered as a distinct clinical entity.* Br J Surg 76:136, 1989.
- 21) Siewert JR, Botcher K, Stein HJ et al. *Problem of Proximal Third Gastric Carcinoma.* World J Surg 19:523, 1995.
- 22) Stipa S, Di Giorgio A, Ferri M. *Surgical treatment of adenocarcinoma of the cardia.* Surgery 111:386, 1992.
- 23) Nakane Y, Okamura S, Boku T et al. *Prognostic Differences of Adenocarcinoma Arising from the Cardia and the Upper Third of the Stomach.* Am Surg 59(7):423, 1993.
- 24) Ohno S, Tomisaki S, Oiwa H et al. *Clinicopathologic characteristics and outcome of adenocarcinoma of the human gastric cardia in comparison with carcinoma of other regions of the stomach.* J Am Coll Surg 180:577, 1995.
- 25) Binda GA, Trizio F, Venturi GC, Binda PG. *Il trattamento chirurgico del carcinoma del cardias.* Chirurgia 4:459,1991.
- 26) Tonelli L, Tonelli P. *La terapia chirurgica del carcinoma cardiace.* Giornale Italiano di Chirurgia Vol. XLVII:85, 1993.
- 27) Cullen JW. *Principles of cancer prevention: Tobacco.* In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principle and Practice of Oncology*, ed. 3. Philadelphia: JB Lippincott, pp. 181, 1989.
- 28) Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK et al. *The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia.* JAMA 274(6):474, 1995.
- 29) Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P et al. *Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia?* Arch Surg 129(6):609, 1994.
- 30) Hamilton SR, Smith RR, Cameron JL. *Prevalence and characteristics of Barrett esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophago-gastric junction.* Hum Pathol 19:942, 1988.
- 31) Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB et al. *Clinical, epidemiologic and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia.* Gastroenterology 86:461,1984.
- 32) Peracchia A, Bardini R, Bonavina L et al. *Adenocarcinoma of the cardia: the choice of surgical treatment.* It J Surg Sci 17:123, 1987.
- 33) Ellis FH Jr, Watkins E Jr, Krasna MJ et al. *Staging of carcinoma of the esophagus and cardia: a comparison of different staging criteria.* J Surg Oncol 52:231, 1993.
- 34) Skinner DB, Little AG, Ferguson MK et al. *Selection of operation for esophageal cancer based on staging.* Ann Surg 204:391,1986.
- 35) Hagen JA, Peters JH, DeMeester TR. *Superiority of extended en bloc esophagogastrectomy fpr carcinoma of the lower esophagus and cardia.* J Thorac Cardiovasc Surg 106:850, 1993.
- 36) Holscher AH, Bollschweiler E, Siewert JR. *Carcinoma of the gastric cardia.* Ann Chir Gynaecol 84(2):185, 1995.
- 37) Craanen ME, Dekker W, Blok P et al. *Time trends in gastric carcinoma: changing patterns of type and location.* Am J Gastroenterol 87:572, 1992.
- 38) Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J et al. *Cancer of the stomach.* Ann Surg 218:583, 1994.
- 39) Hermanek P, Heuson DE, Hutter R, Sobin LH, eds. *UICC: TNM Supplement 1993.* Berlin, Springer Verlag, pp.120, 1993.
- 40) Papachristou DN, Fortner JG. *Adenocarcinoma of the gastric cardia. The choice of gastrectomy.* Ann Surg 192:58,1980.
- 41) Husemann B. *Recurrence rate after resection of cardia cancer in relation to histological type according to Lauren and resection margins.* In: Siewert JR, Holscher AH, eds. *Disease of the esophagus.* Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, Springer, pp.627, 1988.
- 42) Molina EJ, Lawton BR, Myers WO, Umfrey EW. *Esophagogastrectomy for adenocarcinoma of the cardia: ten year's experience and current approach.* Ann Surg 195:146, 1982.
- 43) Ellis FH, Gibb SP, Watkins E. *Limited esophagogastrectomy for carcinoma of the cardia. Indications, technique and results.* Ann Surg 208:354,1988.
- 44) Moreaux J, Msika S. *Carcinoma of the gastric cardia: surgical management and long-term survival.* World J Surg 12:229, 1988.
- 45) Saubier EC, Gouillat C, Janati R, Michaelides A. *Le traitement chirurgical du cancer du cardia. Bilan de 86 observations.* Lyon Chir 80:123, 1984.
- 46) Ribet M, Quandalle P, Wurtz A et al. *Resultats du traitement chirurgical de l'adenocarcinome du cardia en fonction de l'etendue de l'exeres.* Ann Chir 41:5, 1987.
- 47) Papachristou DN, Agnanti N, D'Agostino H, Fortner JG. *Histologically positive esophageal margin in the surgical treatment of gastric cancer.* Am J Surg 139:711, 1980.
- 48) Bozetti F, Bonfani G, Bufalino R et al. *Adequacy of margins of resection in gastrectomy for cancer.* Ann Surg 196:685,1982.
- 49) Giuli R. *Surgical complications and reasons for failure.* In: DeMeester TR, Levin B, eds. *Cancer of the esophagus.* Grune & Stratton, Orlando, pp. 198, 1985.
- 50) Husemann B. *Gelten die Kriterien der Magenkarzinomchirurgie auch beim Kardiakarzinom.* In: Langhans P et al., eds. *Aktuelle Therapie des Kardialkarzinom.* Springer Verlag, Berlin, pp. 86, 1988.

- 51) Wong J. Esophageal resection for cancer: *The rationale of current practise*. Am J Surg 153:18, 1987.
- 52) Tam PC, Siu KF, Cheung HC et al. *Local recurrences after subtotal esophagectomy for squamous cell carcinoma*. Ann Surg 205:189, 1987.
- 53) Wang LS, Wu CW, Hsieh MJ et al. *Lymph Node Metastasis in Patients with Adenocarcinoma of Gastric Cardia*. Cancer 71:1948,1993.
- 54) Maehara Y, Takahashi I, Okuyama T et al. *Diagnostic Factors in Gastric Cardia Invading the Esophagus*. Cancer 71:302, 1993.
- 55) Goldfaden D, Orringer MB, Appelman HD, Kalish R. *Adenocarcinoma of the distal esophagus and gastric cardia. Comparison of results of transhiatal esophagectomy and thoracoabdominal esophagogastrectomy*. J Thorac Cardiovasc Surg 91:242, 1986.
- 56) Griffin SM, Chung SCS, Woods SDS. *Adenocarcinoma of the cardia: treatment by thoracoabdominal R3 radical gastrectomy*. Br J Surg 77:937, 1990.
- 57) Santoro E, Garofalo A, Scutari F et al. *Cancro dello stomaco. Studio retrospettivo multicentrico su 3024 pazienti operati*. Chirurgia 3:319,1990.
- 58) Kirk RM. *A trial of total gastrectomy, combined with total thoracic esophagectomy without formal thoracotomy, for carcinoma at or near the cardia of the stomach*. Br J Surg 68:577, 1981.
- 59) Iida F, Koike S, Koide N. *Extended Total Gastrectomy for Carcinoma of the Cardia*. Hepato-Gastroenterol 40:103, 1993.
- 60) Jakl RJ, Miholic J, Koller R et al. *Prognostic Factors in Adenocarcinoma of the Cardia*. Am J Surg 169:316, 1995.
- 61) Omori Y, Honda I. *Selection of surgical treatment for cardiac cancer: Special reference to postoperative prognosis*. Gastroenterol Surg 10:953,1987.
- 62) Tanigawa N, Shimomatsuya T, Horiuchi T et al. *En Bloc Resection for Cancer of the Gastric Cardia Without Thoracotomy*. J Surg Oncol 54:23, 1993.
- 63) Yoshida C. *Experimental study for lymphatic routes of the cardia and diaphragm*. Jpn J Surg Soc 93:691,1992.
- 64) Maruyama K, Miwa K, Kawamura U et al. *Lymphatic flow of gastric cardia. A study by endoscopicallymphography*. StomachIntest 13:1535,1978.
- 65) Clark GW, Peters JH, Ireland AP et al. *Nodal metastasis and sites of recurrence after en bloc esophagectomy for adenocarcinoma*. Ann Thorac Surg 58(3):646, 1994.
- 66) Blomjous JGA, Hop WCJ, Langenhorst BLAM et al. *Adenocarcinoma of the Gastric Cardia. Recurrence and Survival after Resection*. Cancer 70:569, 1992.
- 67) Visset J, Couderc JP, Letessier E et al. *Le cancer du cardia. Facteurs pronostiques, traitement*. Chirurgie 118(9):541,1992.
- 68) Allum WH, Roginski C, Fielding JWJ et al. *Adenocarcinoma of the cardia: a 10-year regional review*. World J Surg 10:462,1986.
- 69) Meyer HJ, Ennker J, Pichlmayr R. *Surgical treatment of adenocarcinoma of the upper third of the stomach and gastroesophageal junction*. In: Siewert JR, Holscher AH, eds. *Disease of the esophagus*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, Springer, pp.617, 1988.
- 70) Hennessy TPJ, Keeling P. *Adenocarcinoma of the esophagus and cardia*. In: Siewert JR, Holscher AH, eds. *Disease of the esophagus*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, pp.579, 1988.
- 71) Makela JT, Juvonen T, Laitinen S, Kairaluoma MI. *Adenocarcinoma of the gastric cardia*. Surg Oncol 4(2):75, 1995.
- 72) Wilson NW, Geall A, Kittermaster R, Bentley PG. *Thoracoabdominal total gastrectomy in the management of adenocarcinoma of the cardia. Is it worth it?* Ann Royal Coll Surg Eng 72:329, 1990.
- 73) Moghissi K. *Surgical resection for stage I cancer of the esophagus and cardia*. Br J Surg 79(9):935, 1992-
- 74) Kakegawa T, Takeda J, Hashimoto K et al. *Thoracoabdominal approach as a routine procedure for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction*. In: Siewert JR, Holscher AH, eds. *Disease of the esophagus*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, Springer, pp.603, 1988.
- 75) Mori M, Kitagawa S, Iida M et al. *Early carcinoma of the gastric cardia. A clinicopathologic study of 21 cases*. Cancer 59:1758, 1987.
- 76) Ming SC. *Adenocarcinoma*. In: Firminger HI, ed. *Tumors of the esophagus and stomach (Atlas of tumor pathology)*. Washington, DC: UAREP, pp. 145, 1973.
- 77) Lu YK, Li YM, Gu YZ. *Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: analysis of results of 1025 resections after 5 to 20 years*. Ann Thorac Surg 43:176, 1987.
- 78) Schneeberger AL, Finley RJ, Troster M et al. *The prognostic significance of tumor ploidy and pathology in adenocarcinoma of the esophagogastric junction*. Cancer 65:1206, 1990.
- 79) Lewis I. *The surgical treatment of carcinoma of the esophagus with special reference to a new operation for the growths of the middle third*. Br J Surg 34:18, 1946.
- 80) Akiyama H, Tsurumaru M, Kawamura T et al. *Principle of surgical treatment for carcinoma of the esophagus: Analysis of lymph node involvement*. Ann Surg 194:438, 1981.
- 81) Akiyama H, Miyazono H, Tsurumaru T et al. *Thoracoabdominal approach for carcinoma of the cardia of the stomach*. Am J Surg 137:345, 1979.
- 82) Sabanathan S, Eng J. *Left thoracotomy approach for resection of carcinoma of the oesophagus and cardia*. Ann Ital Chir 63(1):25, 1992.
- 83) King MR, Pairolero PC, Trastek VF et al. *Ivor Lewis esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus: Early and late functional results*. Ann Thorac Surg 44:119, 1987.
- 84) Wong J. *Transhiatal esophagectomy for carcinoma of the thoracic esophagus*. Br J Surg 73:89,1986.
- 85) Orringer MB. *Transhiatal esophagectomy without thoracotomy for carcinoma of the thoracic esophagus*. Ann Surg 200:282, 1984.

- 86) Orringer MB, Marshall B, Stirling MC. *Transhiatal esophagectomy for benign and malignant disease*. J Thorac Cardiovasc Surg 105:265, 1993.
- 87) Finley RJ, Hobson J, Duff J. *Esophagogastrectomy without thoracotomy for adenocarcinoma of the cardia and lower esophagus*. In: Siewert JR, Holscher AH, eds. *Disease of the esophagus*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, pp.586, 1988.
- 88) Okamura T, Korenaga D, Baba H et al. *Thoracoabdominal approach for cure of patients with an adenocarcinoma of the upper third of the stomach*. Am Surg 55:248, 1989.
- 89) Hill S, Cahill J, Wastell C. *The right approach to carcinoma of the cardia: preliminary results*. Eur J Surg Oncol 18(3):282, 1992.
- 90) Kimose HH, Lund O, Hasenkam JM et al. *Independent predictors of operative mortality and postoperative complications in surgically treated carcinoma of the esophagus and cardia. Is the aggressive surgical approach worthwhile?* Acta Chir Scand 156:373, 1990.
- 91) Skinner DB. *En bloc resection for neoplasms of the esophagus and cardia*. J Thorac Cardiovasc Surg 85:59, 1983.
- 92) Turner Grey G. *Excision of thoracic oesophagus for carcinoma, with construction of extrathoracic gullet*. Lancet II: 1315, 1933.
- 93) Holscher AH, Schuler M, Siewert JR. *Surgical treatment of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction*. Diseases of the esophagus 1:35, 1987.
- 94) Hankins JR, Attar S, Coughlin TR et al. *Carcinoma of the esophagus: a comparison of the results of transhiatal versus transthoracic resection*. Ann Thorac Surg 47:700, 1989.
- 95) Gelfand GA, Finley RJ, Nelems B et al. *Transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus and cardia. Experience with 160 cases*. Arch Surg 127(10):1164, 1992.
- 96) Giuli R, Sancho-Garnier H. *Diagnostic, therapeutic and prognostic features of cancer of the esophagus: results of the international prospective study conducted by the OESO group (790 patients)*. Surgery 99:614, 1986.
- 97) Finley RJ, Inculet RI. *The results of esophagogastrectomy without thoracotomy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction*. Ann Surg 210:535, 1989.
- 98) Pinotti HW, Ellenbogen G, Zilberstein B et al. *Esophagectomy by cervicoabdominal approach, incision of diaphragm and transmediastinal extrapleural dissection*. Surg Gastroenterol 12:223, 1978.
- 99) Umetani H. *Experimental and clinical study for spread of cardiac cancer to the diaphragm*. Jpn J Surg Soc 91:1567, 1990.
- 100) Fok M, Wong J. *Cancer of the esophagus and gastric cardia. Standard oesophagectomy and anastomotic technique*. Ann Chir Gynaecol 84(2):179, 1995.
- 101) DeMeester TR, Zaninotto G, Johansson KE. *Selective therapeutic approach to cancer of the lower esophagus and cardia*. J Thorac Cardiovasc Surg 95:42, 1988.
- 102) Moreno Gonzalez E, Gomez Gutierrez M, Calleja Kempin J et al. *Extended total esophagogastrectomy as surgical treatment of cancer of the cardia*. In: Siewert JR, Holscher AH, eds. *Disease of the esophagus*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, pp.589, 1988.
- 103) Fein R, Kelsen DP, Geller N et al. *Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction*. Cancer 56:25 12, 1985.
- 104) MacFarlane SD, Hill LD, Jolly PC et al. *Improved results of surgical treatment for esophageal and gastroesophageal junction carcinomas after preoperative combined chemotherapy and radiation*. J Thorac Cardiovasc Surg 95:415, 1988.
- 105) Lackey VL, Reagan MT, Smith A, Anderson WJ. *Neoadjuvant chemotherapy of squamous cell carcinoma of the esophagus: role of resection and benefit in partial responders*. Ann Thorac Surg 48:218, 1989.
- 106) Ferguson MK, Reeder LB, Hoffman PC et al. *Intensive multimodality therapy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction*. AADE Ed J 2(2):101, 1995.
- 107) Sasse W, Bunte H, Heinicke A. *Zur Prognose der Kardiocarcinoms*. Langenbecks Arch Chir 365:205, 1985.
- 108) Ellis FH Jr, Maggs PR. *Surgery for carcinoma of the lower esophagus and cardia*. World J Surg 5:527, 1981.
- 109) Hoffman W. *Laser therapy and tube implantation for palliative treatment of inoperable esophageal and cardia cancer*. Bildgebung 60(3):157, 1993.
- 110) Tranberg KG, Stael von Holstein C, Ivancev K, Cwikiel W. *The YAG laser and Wallstent endoprosthesis for palliation of cancer in the esophagus or gastric cardia*. Hepato-Gastroenterol 42(2):139, 1995.
- 111) Spinelli P, Cerrai FG, Ciuffi M et al. *Endoscopic stent placement for cancer of the lower esophagus and gastric cardia*. Gastrointest Endosc 40(4):455, 1994.

CAPITOLO 27

IL CANCRO DEL MONCONE GASTRICO

Il cancro del moncone gastrico fu descritto per la prima volta da Balfour nel 1922 (1), ma una appropriata collocazione nosologica è stata fornita solo venti anni dopo da Prinz (2), il quale stabilì i criteri ancora oggi validi per la sua definizione. Essi sono:

- 1) stomaco resecato per lesioni benigne istologicamente accertate;
- 2) gastrectomia effettuata da almeno cinque anni.

Questo intervallo di tempo viene considerato sufficiente per escludere ogni relazione con eventuali foci neoplastici silenti già presenti nella parete gastrica al momento del primo intervento, che riconoscerebbero quindi una genesi indipendente dal fattore "gastrectomia".

La frequenza delle osservazioni di carcinoma insorto in stomaci resecati è andata progressivamente aumentando: nel 1954 Freedman e Berne (3) ne descrissero 58 casi, nel 1962 Bockl e Lill ne riportarono 328 casi dalla letteratura internazionale (4); in un lavoro di Morgenstern di 11 anni più tardi i casi erano già più di 1000 (5), e più di 3000 nel 1979 in una revisione di Peitsch (6), mentre nel 1983 Amgwerd e Grundler ne riportavano 5000 dalle casistiche di tutto il mondo (7).

In alcuni paesi del Nord Europa l'incidenza di cancro del moncone risulta superiore a quella del cancro dello stomaco non operato (8-13), ma tale dato non ha trovato conferma in studi americani (14-16) e giapponesi (17,18).

L'incidenza del cancro del moncone gastrico riportata nelle diverse casistiche varia dallo 0,3% al 9,5% (16,18-24): in Italia il Gruppo di Studio ACOI - Italian Stomach Cancer Group riporta per il quinquennio 1986-1990 un'incidenza del 6,3%, raddoppiata rispetto al ventennio precedente.

Tuttavia questa patologia è da considerarsi propria del secolo che sta per finire: essa va a collocarsi infatti nell'epoca dominata dalla resezione gastrica per la terapia dell'ulcera peptica, epoca che va dal 1881, anno della prima resezione gastrica effettuata da Theodore Billroth, fino ai recenti anni '80, in cui l'intervento è stato fortemente ridimensionato dall'avvento dei farmaci H2 antagonisti.

Ciononostante, le peculiari caratteristiche evolutive di questa neoplasia e la sua ancora alta incidenza nel nostro Paese, invitano ad una sua trattazione esaustiva.

Fattori di rischio

Lo stomaco "operato" viene oggi considerato una condizione precancerosa (vedi Cap. 4).

Tuttavia il rischio globale di insorgenza di cancro del moncone nei pazienti gastrectomizzati non sembra elevarsi in maniera significativa, tale da indurre ad una stretta sorveglianza di tutti i pazienti operati; ne deriva la necessità di identificare le sottopopolazioni di pazienti a rischio più elevato.

L'individuazione dei fattori di rischio del carcinoma del moncone gastrico ha alimentato molta letteratura nell'ultimo ventennio: in una accurata revisione critica effettuata di recente (25), alcuni di essi si sono rivelati di estrema importanza, mentre altri sono stati variamente chiamati in causa e sono oggetto di discussione.

1) Tipo di Intervento

Storicamente il carcinoma del moncone gastrico è sempre stato strettamente correlato alla resezione secondo Billroth II ed alla gastroduodenostomia (6,12,19,26-28), interventi che di fatto erano però i più comunemente adottati nel trattamento della malattia ulcerosa peptica. Con il progredire delle osservazioni è apparso evidente che l'insorgenza della neoplasia poteva verificarsi anche in seguito a procedure chirurgiche diverse, quali la resezione secondo Billroth I (11,29) ed i vari tipi di vagotomia più o meno associati a piloroplastica (30-32).

Solo di recente, grazie anche alle moderne acquisizioni sui meccanismi di cancerogenesi, è stato confermato che l'insorgenza della neoplasia è in effetti più frequente in pazienti sottoposti a resezione gastrica sec Billroth II in maniera statisticamente significativa (11,12,24,25,33-35).

2) *Intervallo di tempo dal primo intervento*

È il secondo fattore di rischio riconosciuto: è ormai ampiamente accertato, infatti, che la neoplasia si sviluppa dopo almeno 10-15 anni dal primo intervento e che il rischio aumenta ulteriormente con il crescere del tempo di osservazione (9,13,22,30,36).

Secondo alcuni Autori, l'incremento del rischio di insorgenza di neoplasia spetterebbe, più che al periodo trascorso dal primo intervento, all'età del paziente: questa va intesa sia in senso assoluto (la massima incidenza dei carcinomi del moncone è nella VI-VII decade) (26,35,37-40), che in senso relativo, considerando l'età del paziente al momento del primo intervento; la gastrectomia effettuata in giovane età viene di conseguenza ritenuta fattore ad altissimo rischio (10,11,29,41,42).

3) *Sesso*

Variabile molto indagata, che ha offerto però risultati estremamente contrastanti, tali da non potergli riservare un ruolo di rilievo certo. Se in molti studi, infatti, i maschi sono stati trovati a rischio maggiore delle femmine (10,19,22,24,29,37), in altri è stato dimostrato il contrario (9,11,13) ed in altri ancora non si è evidenziata alcuna differenza significativa tra i due sessi (12,18).

4) *Tipo di malattia per cui era stato eseguito il primo intervento*

I risultati delle ricerche non sono stati dirimenti. Se l'ulcera gastrica è stata indicata come il principale fattore di rischio (9,11-13,24,43), non mancano testimonianze a favore di una lieve prevalenza in tal senso dell'ulcera duodenale (25); altri Autori sostengono invece che questo fattore è del tutto indifferente nel processo di cancerogenesi (35,44).

Modelli di cancerogenesi

Il moncone gastrico è riconosciuto come una condizione precancerosa, e come tale è correlato ad un rischio maggiore di sviluppare una neoplasia (vedi Cap. 4).

La sua curva epidemiologica rispecchia un modello di carcinogenesi dose-effetto, in cui il tempo di latenza è rappresentato dalla lunghezza dell'intervallo postoperatorio.

Come sostenuto da Offerhaus (45), nei primi 5-10 anni successivi alla resezione l'incidenza del cancro gastrico è minore di quella prevista; questo fenomeno viene spiegato considerando che la resezione gastrica rimuove la parte distale dello stomaco, l'area che più frequentemente va incontro a degenerazione neoplastica. In seguito però, la sua incidenza fa registrare incrementi maggiori di quelli previsti, che sono stati attribuiti ad un accelerato processo di cancerogenesi indotto dall'intervento in maniera specifica.

Numerosi fattori patogenetici sono stati chiamati in causa: formazione di tessuto cicatriziale, alterato apporto ematico, vicinanza di due diversi epiteli, gastrite cronica atrofica, reflusso duodeno-gastrico, ipocloridria, sviluppo di microflora, N-nitroso composti e fattori immunologici (46).

Di questi, almeno quattro sono oggi considerati sicuramente responsabili del processo di cancerogenesi, attraverso meccanismi d'azione in parte sinergici indotti dall'intervento chirurgico: il reflusso duodeno-gastrico, l'ipocloridria, lo sviluppo di microflora e gli N-nitroso composti.

L'intervento di resezione gastrica comporta marcati fenomeni di reflusso di bile e di succo pancreatico dal tenue nello stomaco residuo: studi sperimentali eseguiti in Giappone (47-49) e nei paesi occidentali (50-52) hanno dimostrato la capacità degli acidi biliari di indurre neoplasia nello stomaco resecato. Il reflusso duodenogastrico causa in un primo tempo alterazioni mucose reversibili (proliferazione epiteliale, metaplasia pilorica), seguite

dall'instaurarsi di gastrite atrofica con perdita delle cellule principali e parietali, che vengono sostituite da cellule mucosecnerenti; questa fase è caratterizzata dall'aspetto delle ghiandole che sono diventate tortuose e allungate e dalla comparsa di cisti nella muscolaris mucosae (53).

Il meccanismo di base nell'uomo non è ancora stato ben identificato ma esistono prove sempre più convincenti di un'azione citotossica diretta associata ad una diminuzione della resistenza della barriera mucosa verso eventuali agenti carcinogenetici (52,54-56), quali la lisolecitina (29) e la tripsina (57). Sperimentalmente tali composti sono in grado di provocare un aumento della retrodiffusione idrogenionica, la cui azione lesiva sulle cellule della mucosa gastrica è ben nota (58,59), e di indurre di conseguenza la gastrite atrofica (60).

La lisolecitina si forma per via endogena dall'idrolisi della lecitina biliare da parte della fosfolipasi pancreatica; è un prodotto altamente citotossico ed è stato identificato in alte concentrazioni in pazienti sottoposti a resezione gastrica (53).

Naturale conseguenza alla presenza del reflusso biliare è l'instaurarsi di uno stato di ipocloridria (15,52): l'aumento del pH intragastrico rende la mucosa più sensibile verso gli stimoli mutageni e cancerogeni, mentre la gravità delle alterazioni istopatologiche aumenta con il diminuire del pH (52,61).

Strettamente correlata alla presenza del reflusso biliare ed alle condizioni di alcalinità, in accordo al modello proposto da Brenes e Correa (62), è la proliferazione di microflora batterica dotata di elevata attività nitroreduccasica, con conseguente formazione di N-nitroso composti di provenienza sia esogena (amine alimentari) che endogena (sali biliari), che agiscono come agenti cancerogeni sulla mucosa del moncone (9,52,58,59,63-65).

Per quanto riguarda l'azione cancerogena svolta sulla mucosa gastrica dagli N-nitroso composti, si rimanda al Cap. 2.

Sono stati effettuati numerosi tentativi di determinare la concentrazione degli N-nitroso composti nel succo gastrico in seguito ai vari tipi di intervento (32,52): i risultati appaiono purtroppo molto contrastanti e non univoci, a causa della diversità delle metodiche adottate.

Di recente si tende a dare grande rilievo agli effetti conseguenti alla denervazione dello stomaco.

Il sistema nervoso interviene nella regolazione delle difese contro agenti esterni condizionando il flusso sanguigno mucoso, la secrezione di mucina e il rinnovo delle cellule mucose gastriche. La vagotomia provoca la perdita di alcune funzioni delle cellule della mucosa ed importanti alterazioni della loro resistenza, ma anche un incremento nella rigenerazione di cellule immature: di conseguenza l'associazione della denervazione e della resezione gastrica è in grado di provocare un significativo aumento di sviluppo della gastrite atrofica (66).

Un breve accenno meritano gli studi effettuati da Yamamoto sul ruolo carcinogenetico del virus di Epstein Barr (EBV) nel carcinoma gastrico (67), come già ipotizzato in precedenza da altri Autori di scuola giapponese (68-70): è stata riscontrata una prevalenza di coinvolgimento dell'EBV significativamente superiore nel cancro del moncone rispetto agli altri carcinomi dello stomaco, compresi quelli del cardias e del fondo che sono le localizzazioni di norma ad esso più comunemente associate (70). Inoltre, poiché il virus non era stato osservato nell'epitelio normale del moncone con cancro, né in quello con metaplasia intestinale, o in presenza di gastrite atrofica, displasia o iperplasia, è stato ipotizzato che l'EBV possa intervenire solo dopo che tali lesioni si siano già instaurate.

Lesioni precancerose

Una diretta conseguenza del prolungato contatto tra reflusso bilio-pancreatico e mucosa del moncone gastrico è costituita dal manifestarsi di lesioni precancerose considerate tipiche dello stomaco operato e rappresentate da gastrite atrofica, metaplasia intestinale, iperplasia dell'epitelio foveolare e displasia, che sono già state trattate nel Cap. 4.

a) Gastrite atrofica

Questa lesione è stata in passato considerata un passaggio obbligato nel processo displasia-cancro; in seguito questo rapporto è diventato meno stretto. La sua presenza risulta infatti legata non tanto all'intervallo di tempo

quanto piuttosto all'età del paziente, con una percentuale di incidenza del 40% nello stomaco integro oltre i 50 anni e del 50% nei resecati a distanza di almeno 10 anni dall'intervento (71).

b) *Iperplasia foveolare*

È la lesione che più direttamente si correla al reflusso: è sicuramente molto più frequente dopo resezione secondo Billroth II e si manifesta elettivamente nella zona dove agisce il reflusso, cioè in corrispondenza dell'anastomosi (35,48). Il suo reale significato di lesione precancerosa è stato tuttavia sottoposto a indagine solo di recente e necessita pertanto di una definitiva conferma mediante approfonditi studi sulla cinetica delle cellule epiteliali, come già avvenuto a livello sperimentale attraverso lo studio del DNA o della concentrazione di alcune sostanze che sono note aumentare in corso di attività proliferativa cellulare (48).

c) *Metaplasia intestinale*

Rappresenta una condizione a rischio neoplastico non solo nei gastroresecati ma anche nei soggetti sani; la sua incidenza nel moncone gastrico è riportata con estrema variabilità in letteratura (dal 20 al 94%) (72).

d) *Displasia*

Viene attualmente considerata una lesione precancerosa certa ma con aspetti ancora da definire, quali il significato prognostico dei suoi differenti gradi e la loro relazione con lo sviluppo del cancro del moncone gastrico.

La displasia severa viene da alcuni ritenuta un marcatore precoce di cancro gastrico, se non un carcinoma in situ in senso stretto, e quindi considerata una stretta indicazione al trattamento chirurgico (29,74), mentre secondo altri è sufficiente in questi casi una attenta sorveglianza endoscopica (72,73,75). La forma lieve, al contrario, è presente in una larga percentuale di pazienti gastroresecati e, dal momento che rappresenta soltanto l'espressione di alterazioni in senso infiammatorio o rigenerativo da parte dell'epitelio, non è ritenuta esprimere alcuna potenzialità maligna (72,73,75). Sebbene la maggioranza degli Autori confermi la costante progressione della displasia severa verso il cancro (73,75,76), sono stati tuttavia riportati anche rari casi di pazienti che hanno mostrato una regressione delle lesioni (72,73). Bisogna inoltre tener conto delle difficoltà tecniche legate alle metodiche diagnostiche, del fatto che la valutazione istologica del materiale biotico è spesso difficile (15), che il sistema di "grading" è legato all'interpretazione soggettiva del patologo il quale, in alcuni casi, può trovare difficoltà nel distinguere la displasia severa dal carcinoma (73,77).

Diagnosi

La sintomatologia iniziale del cancro del moncone non sembra differire in maniera sostanziale da quella del cancro gastrico primitivo, se non per il fatto che può essere facilmente confusa con il persistere di alcuni disturbi relativi alle sindromi post-cibali proprie del gastroresecato. Sintomi relativamente frequenti, indici di malattia avanzata, sono la comparsa di dolore e il sanguinamento, mentre un quadro tipico è rappresentato dal sovrapporsi del vomito biliare ed alimentare, segno di stenosi dell'ansa efferente (36).

Le difficoltà di diagnosticare il cancro in fase precoce sono sempre state legate soprattutto all'impiego dell'esame radiologico dell'apparato digerente (78,79), senza dubbio utile come metodo di screening: nei pazienti già operati, tuttavia, a causa di alcuni artefatti provocati dall'intervento chirurgico stesso, l'endoscopia è necessaria in una percentuale di casi molto più alta, essendo in grado di fornire dati più precisi mediante le biopsie (80) e di diagnosticare anche lesioni ulcerose perianastomotiche piccole (81).

Allo stato attuale l'endoscopia viene considerato l'esame di scelta e, talvolta, l'unico ad essere impiegato già da alcuni anni.

Una stretta e regolare sorveglianza endoscopica è stata proposta da numerosi Autori (12,29,32,48,73,75), mentre altri si sono dichiarati non favorevoli (15,40,82), per i costi elevati (38,39) e per il numero limitato di pazienti interessati (22,36,37,83).

Nel primo studio con un lungo periodo di follow-up, la stretta sorveglianza aveva contribuito ad individuare un notevole numero di casi di neoplasia nel gruppo di pazienti esaminati, ma non aveva comportato un complessivo miglioramento della mortalità per cancro (82).

In effetti un programma di intenso screening endoscopico risulta costoso e legato a molte variabili: alto dropout da pazienti persi (38,84), difficoltà di diagnosi precoce legate all'endoscopia, al prelievo biptico ed alla sua interpretazione, bassa percentuale di casi scoperti (73). Un numero superiore di biopsie, eseguite indipendentemente dall'evidenza macroscopica in corso d'esame, fornisce sicuramente maggiori possibilità ma può incrementare allo stesso tempo il rischio di complicanze emorragiche (82,85).

L'entità del rischio assoluto sembra quindi non giustificare, in termini di rapporto costi-benefici, una sorveglianza su larga scala di tutti i pazienti gastroresecati (45): sarebbe di grande utilità poter selezionare all'interno della intera popolazione dei sottogruppi di pazienti a rischio più elevato, individuati da caratteristiche epidemiologiche e istologiche (9,86), che potrebbero fattivamente avvalersi di uno stretto follow-up.

A questo proposito alcuni Autori giapponesi hanno cominciato ad applicare le moderne tecniche fluorocitometriche di misurazione della ploidia cellulare sul materiale biptico prelevato endoscopicamente nella zona dell'anastomosi, allo scopo di valutare con maggior completezza il comportamento biologico delle cellule neoplastiche e preneoplastiche (87). Partendo dal presupposto che le prospettive di cura a lungo termine sono legate esclusivamente alla diagnosi precoce, Greene ha pubblicato i risultati di un programma di screening endoscopico su 153 pazienti seguiti per 14 anni (75): gli esami periodici hanno rilevato la presenza di una displasia moderata o severa del moncone in 13 casi (8,4%) 7 pazienti con displasia severa (4,6%) hanno successivamente sviluppato un adenocarcinoma che è stato possibile operare in fase precoce. I pazienti sono tutti risultati viventi e liberi da malattia nel corso di ripetuti controlli.

Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico del cancro del moncone dà risultati spesso insoddisfacenti dovuti sia alle caratteristiche proprie della neoplasia che alla difficoltà di diagnosticarlo in fase precoce.

Il tasso di reseccabilità riportato in letteratura è tra il 40% ed il 50% (10,13,32,44,59,84,88,89), la mortalità operatoria elevata, talora oltre il 10% e le percentuali di sopravvivenza a 5 anni non superano il 10% in molte casistiche (16,26,32,59,84,89): Saegesser e James riportavano nel 1972 soltanto 11 pazienti sopravvissuti più di 5 anni nell'intera letteratura mondiale (90).

Negli ultimi tempi, comunque, grandi passi avanti sono stati compiuti nella esatta definizione dello staging preoperatorio ed una maggiore aggressività chirurgica è diventata possibile grazie al perfezionamento delle tecniche chirurgiche ed anestesologiche. Inoltre, con l'introduzione sistematica della sorveglianza mediante esame endoscopico e biptico, sono in aumento le segnalazioni di neoplasie in fase precoce con conseguente miglioramento della prognosi; le più recenti percentuali di sopravvivenza riportate sono intorno al 50% (18,80,91-93), con cifre prossime al 70% in caso di tumori in fase early (16,18,73,93).

La particolare malignità del cancro del moncone è legata a diversi fattori.

La maggiore incidenza di neoplasie in stadio avanzato e la loro frequente estensione oltre la sierosa, rende ragione della precoce invasione delle strutture circostanti (mesocolon, pancreas, diaframma, lobo epatico sinistro), facilitata dalla caduta della "barriera d'organo" provocata dal primo intervento.

L'incidenza di neoplasie estese a tutto il viscere a tipo linite plastica è riferita elevata, in percentuali variabili dal 16 al 37% (32,44,89,94), con punte del 43% in alcune esperienze (23); inoltre, la pregressa anastomosi gastrodigiunale eseguita per via transmesocolica facilita l'infiltrazione della radice del meso con ampia diffusione retroperitoneale (44).

Caratteristiche peculiari presenta la diffusione linfatica.

Le modificazioni anatomiche indotte dall'intervento resettivo, oltre a favorire l'invasione delle strutture adiacenti, condizionano un precoce interessamento linfonodale che coinvolge anche stazioni differenti da quelle abituali, con l'instaurarsi di nuove e anomale connessioni nella rete linfatica, prima fra tutte quella attraverso la via del peduncolo digiunale alla mesenterica superiore, ma anche verso stazioni retroperitoneali e mediastiniche in analogia alle neoplasie cardiaci.

Riguardo alla complessità delle vie linfatiche dello stomaco residuo rispetto a quelle dello stomaco integro, sono stati condotti alcuni interessanti studi sperimentali (95-97): Takeda (47) ha dimostrato che nei conigli si stabilisce un nuovo flusso linfatico dal moncone verso il digiuno attraverso l'anastomosi entro 3 mesi dall'intervento di resezione gastrica distale secondo Billroth II; nella sua esperienza la nuova via di deflusso linfatico si è stabilita nel 71% dei casi con anastomosi gastrodigiunale (Billroth II) e solo nel 33% dei casi con anastomosi gastroduodenale (Billroth I). Ne consegue la necessità di eseguire nel corso dell'intervento di degastroresezione la resezione combinata dell'ansa digiunale anastomizzata con un ampio margine di sicurezza, in modo da includere l'asportazione di tutta la rete linfatica relativa.

Sasako (18) ha preso in considerazione le caratteristiche di 52 pazienti operati per cancro del moncone e le ha confrontate con quelle dei pazienti operati per cancro primitivo del terzo prossimale dello stomaco: oltre a rilevare una significativa percentuale di pazienti in stadio avanzato nel primo gruppo (44% al IV), è stato possibile evidenziare il differente modello di diffusione linfonodale delle due neoplasie. Infatti, l'incidenza di metastasi linfonodali è risultata nel primo gruppo significativamente minore nelle stazioni lungo la piccola curva (n. 3), e maggiore in quelle lungo la grande curva (n. 4) e l'arteria splenica (n. 11). Viene poi individuata una nuova stazione linfonodale nei casi di ricostruzione secondo Billroth II, comprendente i linfonodi presenti nel mesentere dell'ansa digiunale anastomizzata allo stomaco; tali linfonodi, coinvolti dalla diffusione metastatica del cancro del moncone nel 15% dei casi, sono stati classificati separatamente come una stazione di II livello e denominati "nj".

Proprio a causa dell'importanza assunta dal nuovo drenaggio linfatico lungo la grande curva, secondario alla interruzione dei canali linfatici lungo i vasi gastrici di sinistra, la linfectomia completa richiede in questi casi la gastrectomia totale associata a splenectomia ed a pancreasectomia corpocaudale o a tecniche di linfectomia pancreas preserving (vedi Capitolo 11).

Ad analoghe conclusioni giunge Yonemura (98), nel riportare una percentuale di incidenza di metastasi linfonodali a livello mesenteriale del 26% lungo la prima arteria digiunale.

Di recente anche Ikeguchi ha confermato che il flusso linfatico dello stomaco viene modificato dal primo intervento e di conseguenza le metastasi linfonodali si localizzano in stazioni diverse (80); è stata riportata una percentuale di interessamento delle stazioni della piccola curva (n. 3) e dell'arteria gastrica sinistra (n. 7) rispettivamente nel 50% e nel 25% dei pazienti con carcinoma primitivo, significativamente più elevata rispetto al 15% e 5% dei pazienti con cancro del moncone; in quest'ultimo gruppo, al contrario, era presente una positività del 10% delle stazioni linfonodali del mesentere digiunale contro soltanto lo 0,8% del primo gruppo ed una maggiore positività per le stazioni dell'arteria splenica (n. 11) (25% vs. 15%).

Kato (99) ha studiato gli effetti conseguenti alla rimozione dell'arteria gastrica sinistra, mediante l'impiego dell'angiografia e della linfografia con particelle di carbone attivato CH40 dimostrando che:

- a) in caso di arteria integra, il drenaggio linfatico principale segue l'asse della gastrica sinistra e della splenica
- b) in caso di arteria sezionata, il drenaggio linfatico avviene quasi esclusivamente attraverso i rami dell'arteria splenica fino ai linfonodi para-aortici.

La scelta obbligata della gastrectomia totale nel trattamento chirurgico del cancro del moncone si basa quindi sulle seguenti considerazioni:

- a) la sede della neoplasia, che spesso non consente sufficienti margini di clearing;
- b) la frequente estensione del tumore a tutto lo stomaco residuo (sino al 30% dei casi circa);
- c) la necessità di un'ampia linfectomia comprendente la splenectomia.
- d) la frequente multifocalità, con alta frequenza di recidive riportata fino al 30% dei casi.

Nonostante tali motivazioni, va rilevato come alcuni Autori preferiscano ancora ricorrere ad un intervento di riresezione gastrica, soprattutto in caso di carcinoma in fase precoce (22,32,100-102): a favore di questo orientamento si adduce l'osservazione che la zona perianastomotica è quella più frequentemente colpita; di conseguenza può essere sufficiente adottare interventi limitati con una ricostruzione alla Roux che interrompa il reflusso biliare (35,100). Queste procedure sono state associate ad evoluzioni della neoplasia molto più lente (103) e, in alcuni casi, si sono registrate delle vere e proprie regressioni delle lesioni precancerose dello stomaco residuo (104).

Stael von Holstein (105) si dichiara di parere opposto: in uno studio prospettico su 23 pazienti riresecati per un cancro del moncone in fase precoce, dopo un' accurata analisi della multifocalità delle lesioni precancerose e

dell'elevata percentuale di recidive riscontrata nella sua serie (26%), conclude affermando che la resezione parziale non può essere considerata il trattamento di scelta per lesioni potenzialmente curabili.

In effetti non appare corretto conservare un tratto di stomaco sul quale possono continuare ad agire dei meccanismi considerati cancerogeni, che non vengono del tutto eliminati anche da un eventuale intervento di diversione duodenale (94).

Per quanto riguarda il trattamento palliativo, l'exeresi totale dell'organo rimane ancora l'unica soluzione valida, considerando che difficilmente è possibile un intervento derivativo (22,106).

Yonemura ha adottato nelle neoplasie in stadio avanzato una strategia operatoria piuttosto aggressiva, consistente nella "Left Upper Abdominal Evisceration" (LUAE) (vedi Cap. 12). La tecnica consiste in una gastrectomia totale D4, eseguita insieme alla resezione combinata in blocco di colon trasverso, corpo e coda pancreas, milza e ghiandola surrenale di sinistra, con il vantaggio di asportare in blocco i linfatici che circondano il moncone gastrico e quelli che passano attraverso le aderenze createsi tra questo e gli organi circostanti, insieme ad eventuali precoci disseminazioni peritoneali presenti nell'omento.

Sono stati paragonati i risultati ottenuti su 29 pazienti operati con questa metodica con quelli di 74 pazienti sottoposti a semplice gastrectomia totale con o senza splenopancreasectomia, tutti con simili caratteristiche istopatologiche. Nessuna differenza significativa è stata notata in termini di tempi operatori, perdite ematiche, mortalità e complicanze postoperatorie, mentre la percentuale di sopravvivenza a 5 anni del primo gruppo di pazienti è stata del 20% contro 0 del secondo gruppo (98).

L'Esperienza Italiana: i dati della casistica ACOI - ISCG

Vengono qui riportati i dati relativi a 269 casi di cancro del moncone gastrico reclutati nel periodo 1986-1990 dalle 56 Divisioni di Chirurgia Ospedaliera aderenti allo Studio Prospettico Multicentrico sul carcinoma gastrico ACOI-Italian Stomach Cancer Group (vedi cap. 22).

Risultati

L'incidenza è stata del 6.3% del totale di nuovi casi di cancro dello stomaco reclutati nel medesimo periodo.

La distribuzione per sesso ha dato una ratio del 3.6/1 in favore dei maschi.

La stratificazione per fasce di età ha evidenziato l'incidenza più elevata nella settima decade.

La classificazione TNM - UICC è riportata nella tabella 1, dove è dato notare l'alta incidenza dei T4 e degli M1, mentre la distribuzione quantitativa delle metastasi linfonodali nei vari livelli non differisce molto da quanto accade nel carcinoma insorto nello stomaco non operato.

Tab. 1 - Casistica ACOI-ISCG: 269 Cancri del Moncone. Classificazione TNM

<i>Par. T</i>	<i>n. casi</i>	<i>%</i>	<i>Par N</i>	<i>n. casi</i>	<i>%</i>	<i>Par. M</i>	<i>n. casi</i>	<i>%</i>
T1	20	7.4	N0	83	30.8	M0	166	61.7
T2	40	14.8	N1	53	19.7	M1	80	29.7
T3	88	32.7	N2	64	23.8	Mx	23	8.6
T4	100	37.2	N3	28	10.5	—	—	—
Tx	21	7.9	Nx	41	15.2	—	—	—
Totali	269	100	—	269	100	—	269	100

La classificazione per Stadio è riportata nella tabella 2.

Tab. 2 - Casistica ACOI-ISCG. Stadiazione TNM-UICC 1987.

<i>Stadio</i>	<i>n. casi</i>	<i>%</i>
IA	18	6.5
IB	32	11.9
II	29	10.8
IIIA	40	14.8
IIIB	27	10
IV	123	46
Totale	269	100

L'incidenza dei IV stadi risulta molto elevata, mentre rare sono le forme precoci: gli Early Cancers hanno inciso in questa casistica per il solo 7,4% (20/269).

Lo studio istologico ha fatto rilevare l'assoluta prevalenza degli adenocarcinomi: l'incidenza delle forme indifferenziate, come si rileva dall'esame del grading (tabella 3), non si discosta da quanto avviene nel cancro dello stomaco non operato (vedi Cap. 22).

All'atto della laparotomia è stata riscontrata diffusione ad altri organi addominali in 115 casi, equivalenti al 42.9% del totale: in 59 casi si è trattato di diffusionsi multiple sincrone ed in 51 casi di diffusionsi uniche.

L'indice di reseccabilità è stato del 64.3%, l'intervento chirurgico è stato condotto a finalità curativa nel 57.6%; i decessi postoperatori sono stati 32 per una mortalità dell'11.9%.

Le recidive locoregionali hanno inciso per il 28.8%.

Tab. 3 - Il Grading.

<i>Grading</i>	<i>n. casi</i>	<i>%</i>
G1	25	9.3
G2	66	24.5
G3	95	35.3
Gx	83	30.9
Totali	269	100

Nella figura 1 è riportata la curva di sopravvivenza dei pazienti operati con finalità curativa: la prognosi risulta in linea con i dati della letteratura, con sopravvivenza a cinque anni del 42,7%.

Discussione

Il carcinoma del moncone gastrico rappresenta il 6.3% dell'intera casistica, ponendo l'Italia tra i Paesi a più alta incidenza.

Esiste inoltre una netta tendenza all'incremento di questa patologia nel nostro Paese: la sua incidenza è infatti raddoppiata negli ultimi anni se confrontata con il 3% risultante dallo Studio Retrospectivo ACOI sul carcinoma gastrico relativo al ventennio 1965-1986 (20,37).

Il rilievo di una significativa prevalenza del sesso maschile trova molti riscontri in letteratura: il dato richiama l'assoluta prevalenza degli interventi per ulcera gastrica negli individui di sesso maschile (12).

Anche per quanto riguarda l'età, la maggiore incidenza di cancro del moncone tra i 60 ed i 70 anni trova numerose conferme in letteratura.

L'analisi della distribuzione secondo il TNM e lo stadio ha permesso alcuni interessanti rilievi:

1) la diagnosi precoce è rara, come dimostrato dalla scarsa incidenza dei T1 e degli EGC;

2) la elevata incidenza delle forme avanzate T4 trova spiegazione nella maggiore facilità di invasione delle strutture circostanti, dati i nuovi rapporti con esse contratti dallo stomaco resecato (mesocolon, pancreas, pilastri diaframmatici, lobo sinistro del fegato, etc);

3) il coinvolgimento delle stazioni linfonodali di diverso livello non differisce quantitativamente in maniera significativa da quanto avviene nel cancro insorto nello stomaco non operato: la nuova anatomia del viscere non sembra quindi influenzare in questo studio la diffusione linfatica. Tuttavia le osservazioni riportate al riguardo nel paragrafo precedente appaiono molto pertinenti: probabilmente l'adozione del sistema TNM nel presente studio non ha consentito una disamina qualitativa della diffusione linfonodale, così come riportata dagli Autori Giapponesi;

4) le metastasi a distanza sono state di frequente riscontro all'atto della laparotomia, segno evidente di diagnosi tardiva;

Il TNM applicato a questo studio colloca il cancro del moncone negli stadi più avanzati della classificazione UICC del 1987, in accordo con quanto rilevato da altri Autori (10,44,94,98).

La scarsa percentuale di stadi iniziali e di EGC che si rileva in questa ed in altre casistiche è stata per lo più attribuita alle difficoltà nella diagnosi, dovuta principalmente al sovrapporsi dei diversi disturbi post-resezionali, in grado di mascherare l'insorgenza e la subdola evoluzione dei sintomi iniziali della neoplasia.

Il grado di differenziazione cellulare non ha mostrato significative differenze percentuali con quanto avviene nel cancro dello stomaco non operato: allo stato attuale non appare lecito attribuire al cancro del moncone caratteristiche biologiche particolari. L'introduzione dei più recenti fattori prognostici (ploidia, fase S, EGF-R: vedi Cap. 8) consentirà forse di interpretare meglio alcuni comportamenti particolarmente aggressivi di queste neoplasie, come la precoce e frequente diffusione agli organi vicini, che trova oggi la sua unica spiegazione nell'alta stadiazione e nei mutati rapporti dello stomaco resecato con gli organi circostanti.

L'indice di reseccabilità è risultato basso nei confronti del cancro dello stomaco (vedi Cap. 22), ma comunque elevato rispetto ad altre esperienze: questo deriva probabilmente dalla preselezione effettuata nella presente casistica che è interamente operatoria, non essendo previsti nel reclutamento casi non operati.

La mortalità operatoria è risultata più alta di quanto non sia dato riscontrare in chirurgia del cancro gastrico (vedi Cap. 22); la differenza non è peraltro significativa ed il valore assoluto è del tutto accettabile.

Le recidive locoregionali hanno inciso in percentuali simili a quanto accade nel carcinoma dello stomaco non operato: un paziente sui tre va infatti incontro ad una progressione di questo tipo, a testimonianza della necessità di interventi oncologicamente più estesi e di terapie integrate efficaci (vedi Parte VI).

La prognosi del cancro del moncone infine si dimostra più severa di quella del carcinoma dello stomaco non operato (vedi Cap. 22), anche se le differenze non appaiono statisticamente significative.

CONCLUSIONI

L'insieme delle sue peculiari caratteristiche, il comportamento biologico particolarmente aggressivo, la prognosi severa hanno spesso indotto a considerare il cancro del moncone gastrico una neoplasia a sè stante.

Ikeguchi (107) ha paragonato le caratteristiche del cancro del moncone con quelle del cancro primitivo del terzo superiore dello stomaco, sia da un punto di vista clinicopatologico che con l'analisi citofluorimetrica del contenuto in DNA delle cellule neoplastiche: nessuna differenza significativa è stata individuata tra i campioni dei due gruppi. Un corredo aneuploide è stato riscontrato nel 23% dei casi di cancro del moncone e nel 33% dei casi di neoplasia primitiva, senza alcuna differenza statisticamente significativa; l'unica differenza, anche questa priva di significatività, è stata la maggiore incidenza percentuale di cellule in fase S nelle zone perianastomotiche del moncone.

Le crescenti segnalazioni di neoplasie ad istologia diversa dal classico carcinoma di tipo intestinale di Lauren insorgenti sul moncone residuo (65,108-110), hanno riaperto la discussione sul ruolo della condizione

fisiopatologica del moncone gastrico nel processo di cancerogenesi: secondo alcune ipotesi, la mucosa residua alla resezione gastrica presenterebbe una aumentata suscettibilità nei confronti di alcuni carcinogeni ambientali normalmente presenti nello stomaco (110-111).

La cancerogenesi del moncone gastrico è stata infine proposta come modello di sviluppo in vivo del cancro dello stomaco (45): la preservazione dei campioni biotici via via prelevati dal moncone in corso di follow up endoscopico, potrebbe dar modo di studiare le alterazioni genotipiche che avvengono a livello molecolare durante la genesi della neoplasia, consentendo l'individuazione dei gruppi di pazienti a più alto rischio, anche tra quelli con stomaco integro.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Balfour DC. *Factors influencing the live expectancy of patients operated.* Ann Surg 76:405, 1922.
- 2) Prinz H. *Krebsbildung im Gastroenterostomierung und deren Besentug fur die Lehre von der Krebseutsehung in Magen.* Laugenbecks Arch Klin Chir 191:140, 1938.
- 3) Freedman M, Berne C. *Gastric carcinoma of the gastrojejunal stoma.* Gastroenterology 27:210, 1954.
- 4) Bockl O, Lill H. *Uber das Magenstumpfkarcinom.* Munch Med Wochenschr 105:615, 1963.
- 5) Morgenstern L, Yamakawa T, Seltzer D. *Carcinoma of the gastric stump.* Am J Surg 125:29, 1973.
- 6) Peitsch W. *Remarks on frequency and pathogenesis of primary gastric stump cancer.* In: Herfarth C, Schlag P (eds), Gastric Cancer. Springer, New York, p.137, 1979.
- 7) Amgwerd R, Grundler P. *Das Magenstumpfkarcinom: ein Resektionskarcinom?* Acta Chir Elv 51:41, 1984.
- 8) Elder JB. *Diagnosis and surgical treatment of gastric cancer.* In: Reed PL, Hill MJ (eds), Gastric carcinogenesis. Amsterdam: Elsevier, p.3, 1988.
- 9) Tersmette AC, Goodman SN, Offerhaus GJA et al. *Multivariate analysis of the risk of stomach cancer after ulcer surgery in an Amsterdam cohort of postgastrectomy patients.* Am J Epidemiol 134(1):14, 1991.
- 10) Viste A, Bjornestad E, Opheim P et al. *Risk of carcinoma following gastric operations for benign disease. A historical cohort study of 3740 patients.* Lancet 2:502, 1986.
- 11) Lundegardh G, Adami HO, Helmick C et al. *Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease.* N Engl J Med 319:195, 1988.
- 12) Tofgaard C. *Gastric Cancer after peptic ulcer surgery. A historic prospective cohort investigation.* Ann Surg 210(2):159, 1989.
- 13) Caygill CPJ, Hill MJ, Kirkham JS et al. *Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer.* Lancet 1:929, 1986.
- 14) Sandler RS, Johnson MD, Holland KL. *Risk of stomach cancer after gastric surgery for benign conditions. A case-control study.* Dig Dis Sci 29:703, 1984.
- 15) Schafer LW, Larson DE, Melton LJ et al. *The risk of gastric carcinoma after surgical treatment for benign ulcer disease. A population based study in Olmstead County, Minnesota.* N Engl J Med 309:1210, 1983.
- 16) Orlando R, Welch JP. *Carcinoma of the stomach after gastric operation.* Am J Surg 141:487, 1981.
- 17) Kuratsune M, Inokuchi K, Kumashiro M, Tokudome S. *Mortality from cancer after partial gastrectomy in Japan.* Gann Monograph on Cancer Research 31:213, 1986.
- 18) Sasako M, Maruyama K, Kinoshita T, Okabayashi K. *Surgical treatment of carcinoma of the gastric stump.* Br J Surg 78:822, 1991.
- 19) Suzuki H, Endo M, Nakayama K. *A review of the five-year survival rate and clinicopathologic factors in stomach cancer treated by surgery alone.* Int Adv Surg Oncol 6:271, 1983.
- 20) Santoro E, Garofalo A, Scutari F et al. *Cancro dello stomaco. Studio retrospettivo multicentrico su 3024 pazienti operati.* Chirurgia 3:319, 1990.
- 21) Viste A, Eide G, Glatre E, Soreide O. *Cancer of the gastric stump: analisys of 819 patients and comparison with others stomach cancer patients.* World J Surg 10:454, 1986.
- 22) Gafà M, Sarli M, Longinotti E et al. *Il carcinoma primitivo del moncone gastrico.* Chirurgia 4:649, 1991.
- 23) Ovaska JT, Havia TV, Kujari HP. *Retrospective analysis of gastric stump carcinoma patients treated during 1946-1981.* Acta Chir Scand 152:199, 1986.
- 24) Kujath P, Eckmann C, Broll R et al. *Carcinoma of the gastric stump. Diagnosis, surgical procedure and prognosis.* Langenbecks Arch Chir 380(2):108, 1995.
- 25) Lacaine F, Houry S, Huguier M. *Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. A critical analysis of epidemiological reports.* Hepato-Gastroenterol 39:4, 1992.
- 26) Lygidakis NJ. *Gastric stump carcinoma after surgery for gastroduodenal ulcer.* Ann R Coll Surg Engl 63:203, 1981.
- 27) Dahn D, Eichfuss HP, Koch W. *Cancer in gastric stump after Billroth II resection. The influence of gastro-enteric anastomosis.* Frontier Gastroint Res 5:164, 1979.
- 28) Schlag P, Bockler R, Ulrich H et al. *Are nitrite and N-nitroso compounds in gastric juice risk factors for carcinoma in the operated stomach?* Lancet 1:727, 1980.
- 29) Domellof L, Jannunger KG. *The risk for gastric carcinoma after partial gastrectomy.* Am J Surg 134:581, 1977.
- 30) Watt PCH, Patterson CC, Kennedy TL. *Late mortality after vagotomy and drainage for duodenal ulcer.* Br Med J 288:1335, 1984.

- 31) Houghton PWJ, Leaper DJ. *Gastric cancer following highly selective vagotomy*. Postgrad Med J 63:47, 1987.
- 32) Forestieri P, Formisano C, Meucci E et al. *Carcinoma following gastric surgery: a national survey*. Ital J Surg Sci 19:155, 1989.
- 33) Northfield TC, Hall CN. *Carcinoma of the gastric stump: risks and pathogenesis*. Gut 31:1217, 1990.
- 34) Lukkonen P, Kalima T, Kivilaaska E. *Decreased risk of gastric stump carcinoma after partial gastrectomy supplemented with bile diversion*. Hepato-Gastroenterol 37:392, 1990.
- 35) Tonelli L, Tonelli P, Bechi P. *La cancerizzazione gastrica dopo resezione per lesioni benigne: definizione delle forme "precoci" e "tardive" del carcinoma del moncone*. Chir Gastroent 25(1):39, 1991.
- 36) Clark CJ, Ward MWN, Mc Donald AM, Tovey FI. *The incidence of gastric stump cancer*. World J Surg 7:236, 1983.
- 37) Garofalo A, Carlini M, Rinaldi G. *Caratteristiche anatomico-chirurgiche, staging ed evoluzione del carcinoma del moncone gastrico*. Arch Atti 94° Congresso SIC, Roma, Luigi Pozzi Ed., p.25, 1992.
- 38) Logan RFA, Langmann MS. *Screening for gastric cancer after gastric surgery*. Lancet ii: 667, 1983.
- 39) Sonnenberg A. *Endoscopic screening for gastric stump cancer would it be beneficial? A hypothetical cohort study*. Gastroenterology 87:489, 1984.
- 40) Fischer AB. *Gastric stump carcinoma*. Wiener Klin Wochen 12:424, 1987.
- 41) Keane FBV. *Gastric cancer and peptic ulceration*. In: Carter DC (ed.), Ulcer. Edinburgh: Churchill Livingstone, p.200, 1983.
- 42) Ross AHM, Smith MA, Anderson JR, Small WP. *Late mortality after surgery for peptic ulcer*. N Engl Med J 307:519, 1982.
- 43) Carter DC. *Cancer after peptic ulcer surgery*. Gut 28:921, 1987.
- 44) Zilli L. *Il cancro del moncone gastrico*. In: E Santoro, A Garofalo, F Scutari (eds.), Il cancro dello stomaco negli ospedali italiani, vol.II. Roma: Ed. Scientifiche Romane, p.301, 1989.
- 45) Offerhaus GJA. *Gastric stump cancer: lessons from old specimens*. Lancet 343(8):66, 1994.
- 46) Langhans P, Heidl G. *The surgical treatment of carcinoma in the operated stomach*. In: Hotz J, Meyer H, Schmoll H (eds.), Gastric carcinoma. New York: Springer-Verlag, p.84, 1989.
- 47) Takeda J, Hashimoto K, Koufujii K et al. *Remnant-stump Gastric Cancer following Partial Gastrectomy*. Hepato-Gastroenterol 39:27, 1992.
- 48) Sowa M, Kato Y, Onoda N et al. *Early Cancer of the Gastric Remnant- with Special Emphasis on the Importance of Follow-up of Gastrectomized Patients*. Hepato-Gastroenterol 39:400, 1992.
- 49) Cheung LY. *Reflux of bile acids. Gastric remnant carcinoma*. Am J Surg 153:403, 1987.
- 50) Busby WF, Shuker DEG, Charnley G et al. *Carcinogenicity in rats of the nitrosated bile acid conjugates N-nitrosoglycocholic acid and taurocholic acid*. Cancer Res 45:1367, 1985.
- 51) Langhans P, Heger RA, Hohenstein J et al. *Operation-sequel carcinoma. Experimental studies of surgical techniques with or without resection*. World J Surg 5:595, 1981.
- 52) Guadagni S, Walters C, Tomei E et al. *N-nitroso composti e rischio di carcinoma primitivo del moncone gastrico*. Chirurgia 6:579, 1993.
- 53) Domellof L. *Remnant Stomach and Gastric Cancer*. In: Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E (eds.), Gastric Cancer. Tokyo: Springer-Verlag, p.168, 1993.
- 54) Ritchie WP. *Alkaline reflux gastritis: a critical reappraisal*. Gut 25:975, 1984.
- 55) Domellof L. *Gastric carcinoma promoted by alkaline reflux gastritis, with special reference to bile and others surfactants as promoters of postoperative gastric cancer*. Med Hypotheses 5:463, 1979.
- 56) Domellof L, Reddy, BS, Weisburger JH. *Microflora and deconjugation of bile acids in alkaline reflux after partial gastrectomy*. Am J Surg 140:291, 1980.
- 57) Guy D, Figarella G. *The proteins of human pancreatic external secretion*. Scand J Gastroenterol 67:59, 1981.
- 58) Carboni M, Guadagni S, Pistoia MA et al. *The microflora of the gastric juice after Billroth I and Billroth II partial gastrectomy*. Scand J Gastroenterol 21:461, 1986.
- 59) Nicholls JC. *Carcinoma of the stomach following partial gastrectomy for benign gastroduodenal lesions*. Br J Surg 61:244, 1974.
- 60) Lawson HH. *Effect of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions*. Lancet i: 469, 1964.
- 61) Stalnikowicz R, Beubassat J. *Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorder*. Arch Med Int 50:2022, 1990.
- 62) Brenes F, Correa P. *Pathology of gastric cancer*. Surg Oncol Clin North Am 2:347, 1993.
- 63) Reed PI, Smith PLR, Haines K et al. *Gastric juice n-nitrosamines in health and gastroduodenal disease*. Lancet 12:550, 1981.
- 64) Muscroft TJ, Deane SA, Youngs D et al. *The microflora of the postoperative stomach*. Br J Surg 68:560, 1981.
- 65) Motta G, Nahum M. *Il cancro del moncone gastrico: storia naturale*. Arch Atti 94° Congresso SIC, Roma, Luigi Pozzi Ed., p.43, 1992.
- 66) Kaminishi M, Shimizu N, Shiomoyama S et al. *Etiology of gastric remnant cancer with special references to the effects of denervation on the gastric mucosa*. Cancer 75(6 Suppl.):1490, 1995.
- 67) Yamamoto N, Tokunaga M, Uemura Y et al. *Epstein-Barr Virus and Gastric Remnant Cancer*. Cancer 74:805, 1994.
- 68) Shibata D, Weiss LM. *Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma*. Am J Pathol 140:769, 1992.
- 69) Tokunaga M, Land CE, Uemura Y et al. *Epstein-Barr virus in gastric carcinoma*. Am J Pathol 143:1250, 1993.
- 70) Tokunaga M, Uemura Y, Tokudome T et al. *Epstein-Barr virus related gastric cancer in Japan: a molecular patho-epidemiological study*. Acta Pathol Jpn 43:574, 1993.
- 71) Marchesi M, Biffoni M, Tartaglia F et al. *Follow up del resecato gastrico: trattamento chirurgico delle lesioni precancerose*. Arch Atti 94° Congresso SIC, Roma, Luigi Pozzi Ed., p.35, 1992.

- 72) Trabucchi E. *Valore dell'istologia e della microscopia elettronica nella diagnosi precoce del cancro del moncone gastrico*. Arch Atti 94° Congresso SIC, Roma, Luigi Pozzi Ed., p.11, 1992.
- 73) Stael von Holstein C, Hammar E, Eriksson S, Huldt B. *Clinical Significance of Dysplasia in Gastric Remnant Biopsy Specimens*. Cancer 72:1532, 1993.
- 74) Clark CG, Fresini A, Gledhill T. *Cancer following gastric surgery*. Br J Surg 72:591, 1985.
- 75) Greene FL. *Discovery of early gastric remnant carcinoma. Results of a 14-year endoscopic screening program*. Surg Endosc 9:1199, 1995.
- 76) Hermanek P. *Dysplasia in the gastrointestinal tract: definition and clinical significance*. Surg Endosc 1:510, 1987.
- 77) Jass JR. *A classification of gastric dysplasias*. Histopathology 7:181, 1983.
- 78) Dougherty SH, Foster CA, Eisenberg MM. *Stomach cancer following gastric surgery for benign disease*. Arch Surg 117:294, 1982.
- 79) Greene FL. *Early detection of gastric remnant carcinoma. The role of gastroscopic screening*. Arch Surg 122:300, 1987.
- 80) Ikeguchi M, Kondou A, Shibata S et al. *Clinicopathologic differences between carcinoma in the gastric remnant stump after distal partial gastrectomy for benign gastroduodenal lesions and primary carcinoma in the upper third of the stomach*. Cancer 73:15, 1994.
- 81) Shaw PC, Op den Orth JO. *Postoperative stomach and duodenum*. Radiol Clin North Am 32(6):1275, 1994.
- 82) Stael von Holstein C, Eriksson S, Huldt B, Hammar E. *Endoscopic screening during 17 years for gastric stump carcinoma: a prospective clinical trial*. Scand J Gastroenterol 26:1020, 1991.
- 83) Kikodoro T, Hayashida Y, Urabe M. *Long-term results of carcinoma of the gastric remnant: a statistical analysis of 613 patients from 98 institutions*. World J Surg 9:966, 1985.
- 84) Mortensen NJMcC, Thomas WEG, Jones SM, Savage A. *Endoscopic screening for premalignant changes 25 years after gastrectomy: results of a five year prospective study*. Br J Surg 71:363, 1984.
- 85) Domellof L, Enander LK, Nilsson F. *Bleeding as a complication to endoscopic biopsies from the gastric remnant after ulcer surgery*. Scand J Gastroenterol 18:951, 1983.
- 86) Offerhaus GJA, Tersmette AC, Giardiello FM et al. *Evaluation of endoscopy for early detection of gastric-stump cancer*. Lancet 340:33, 1992.
- 87) Kimura H, Kanno M, Takamura H et al. *Implications of flow cytometry in preoperative detection of biologic variables of gastric cancer and malignant condition of gastric remnant cells obtained by endoscopic biopsy*. Oncology 51:479, 1994.
- 88) Schroder H, Zollmann P. *Clinical observations of cancer in the stomach after surgery*. Zentralbl Chir 114:909, 1989.
- 89) Dilin C, Sarfati E, Chevrel JP. *Les cancers dits "du moignon gastrique"*. J Chir 122(3):193, 1985.
- 90) Saegesser F, James D. *Cancer of the gastric stump after partial gastrectomy (Billroth I principle) for ulcer*. Cancer 29:1150, 1972.
- 91) Furukawa H, Iwanaga T, Hiratsuka M et al. *Gastric remnant cancer as a metachronous multiple lesion*. Br J Surg 80:54, 1993.
- 92) Moreaux J, Mathey P, Msika S. *Gastric adenocarcinoma in the gastric stump after partial gastrectomy*. Hepato-Gastroenterol 38:517, 1991.
- 93) Pointner R, Wetscher GJ, Gadenstatter M et al. *Gastric remnant cancer has a better prognosis than primary gastric cancer*. Arch Surg 129:615, 1994.
- 94) Napolitano AM, Innocenti P, Costantini R. *Il cancro del moncone gastrico: terapia radicale*. Arch Atti 94° Congresso SIC, Roma, Luigi Pozzi Ed., p.3, 1992.
- 95) Yonemura Y, Sawa T, Katayama K et al. *Lymphatics and lymph node metastasis in carcinoma of the remnant stomach*. Jpn J Gastroenterol Surg 17:1814, 1984.
- 96) Noguchi Y, Imada T, Abe M et al. *Lymphatic flow of the remnant stomach*. Jpn J Surg 89:852, 1988.
- 97) Kodama I. *Experimental study on lymphatic flow of the remnant stomach*. Jpn J Gastroenterol Surg 22:1172, 1989.
- 98) Yonemura Y, Sugiyama K, Fujimura T et al. *A New Surgical Technique (Left Upper Abdominal Evisceration) for Advanced Caecinoma of the Gastric Stump*. Hepato-Gastroenterol 41:130, 1994.
- 99) Kato M. *Studies on feeding arteries and lymphatic drainage of the remnant stomach cancer using angiography and fine activated carbon particles*. Nippon Geka Gakkai Zasshi 96(2):80, 1995.
- 100) Foschi D, Castoldi L, Radaelli E et al. *Possibilità e limiti della chirurgia conservativa nel trattamento del cancro del moncone gastrico*. Minerva Chir 50:1, 1995.
- 101) Seglie E, Della Beffa V, Ghiron U et al. *Diagnosi, trattamento e prognosi del cancro del moncone gastrico*. Minerva Chir 49:1071, 1994.
- 102) Della Beffa V, Fontana D, Leli R et al. *Il carcinoma del moncone gastrico*. Minerva Chir 49:791, 1994.
- 103) Langhans P, Bues M, Bunte H. *Morphological changes in the operated stomach under the influence of duodenogastric reflux*. Scand J Gastroenterol 19(S92):145, 1984.
- 104) Hollands MJ, Filipe I, Edwards S et al. *Clinical and histological sequelae of Roux-en-Y diversion*. Br J Surg 76:481, 1989.
- 105) Stael von Holstein C, Eriksson S, Hammar E. *Role of re-resection in early gastric stump carcinoma*. Br J Surg 78:1238, 1991.
- 106) Korenaga T, Okamura T, Baba H, Saito Sugimachi K. *Results of resection of gastric cancer extending to adjacent organs*. Br J Surg 75:12, 1988.
- 107) Ikeguchi M, Kondou A, Oka A et al. *Flow cytometric analysis of the DNA content of tumor cells in cases of gastric cancer in the upper third of the stomach and in the remnant stomach*. Oncology 52:116, 1995.
- 108) Libson E, Dravid VS, Wechsler RJ, Bloom RA. *Gastric stump lymphoma*. Leuk Lymphoma 15:357, 1994.

- 109) Sebagh M, Flejou JF, Potet F. *Lymphoma of the gastric stump. Report of two cases and review of the literature.* J Clin Gastroenterol 20(2):147, 1995.
- 110) Vanbockrijck M, Pierre E, Willems G, Kloppel G. *Primary non-Hodgkin lymphoma of the gastric stump.* Pathol Res Pract 191(6):525, 1995.
- 111) Melato M, Laurino L. *Gastric Stump: A Malignancy Promoter?* Am J Surg Pathol 14(6):596, 1990.

CAPITOLO 28

LE RECIDIVE LOCOREGIONALI

Con il termine di recidiva locoregionale si intende la crescita di tessuto neoplastico sull'anastomosi o nel letto del tumore primitivo, in seguito a gastrectomia totale o a resezione parziale dello stomaco eseguita ad intento curativo (1-3).

Vengono di conseguenza comprese nella definizione le recidive che si presentano (4):

1) Sul moncone residuo a resezione gastrica distale. In questi casi la recidiva è da ascrivere a resezione gastrica inadeguata con margini di sezione non sufficientemente ampi.

Vanno escluse le neoplasie gastriche sincrone misconosciute al tempo della resezione e le neoplasie metacrone dello stomaco residuo.

2) Sul "neostomaco", in seguito ad una gastrectomia totale. Il tessuto neoplastico origina di solito da residui microscopici lasciati al tempo della gastrectomia sui margini esofageo o duodenale.

3) Nel letto gastrico originario, ovvero nei linfonodi ed in tutta l'area di drenaggio linfatico dello stomaco e nei tessuti molli in essa contenuti.

4) Sulla ferita laparotomica e lungo il decorso dei tubi di drenaggio, evenienza peraltro molto rara.

Ciascuna di queste localizzazioni può essere associata a carcinosi peritoneale localizzata o diffusa, ad infiltrazione di organi contigui e a metastasi a distanza.

Incidenza e distribuzione

Sebbene difficile da quantificare, l'incidenza delle recidive locoregionali del cancro dello stomaco dopo chirurgia resettiva è piuttosto elevata.

Mc Neer (5) riporta i risultati di uno studio autoptico condotto su 92 pazienti resecati e deceduti per ripresa di malattia: le recidive locoregionali furono trovate nell'80.4% dei casi, distribuite equamente tra il moncone residuo ed i linfonodi del letto gastrico.

Thomson (6) riporta su 28 pazienti con recidiva, il 17.8% sul moncone gastrico, il 10.7% sul moncone duodenale, il 46.4% sul letto gastrico, il 21.4% in forma combinata sul letto e sul moncone.

La diffusione peritoneale viene riportata generalmente nel 30-42.5% dei casi, le metastasi a distanza nel 50% (7).

Nella tabella 1 sono riportate le incidenze delle recidive locoregionali delle esperienze più significative:

Tab 1 - Incidenza delle recidive locoregionali

<i>Autore</i>	<i>n. recidive</i>	<i>n. pts operati per k gastrico primitivo</i>	<i>%</i>
Iwanaga (8)	230	924	24.9
Koga (9)	122	845	14
Papachristou (10)	65	257	25
Husemann (11)	24	281	8.5
Suzuki (12)	126	1764	7
Meyer (13)	120	1445	8
Herfarth (1)	14	285	5
Tateishi (3)	103	602	17.1
Athlin (14)	28	88	32
<i>Totali</i>	<i>832</i>	<i>6491</i>	<i>12.8</i>

Gunderson riporta i dati ottenuti in uno studio di second look eseguito su 107 pazienti operati per carcinoma gastrico da 6 mesi a un anno prima (7): in 86 di essi (80.4%) fu riscontrata ripresa di malattia, locoregionale o a distanza. Trentatré pazienti presentavano una recidiva singola, 52 recidive multiple; recidive locali, metastasi linfonodali e carcinosi peritoneale localizzata si verificarono come recidiva unica in 44 casi (41.1%).

La più alta incidenza di recidive si verificò negli organi e tessuti circostanti lo stomaco, comunemente definiti come “letto gastrico”: gli organi più frequentemente coinvolti furono il pancreas, il mesocolon ed il colon trasverso ed il peduncolo epatico, mentre le stazioni linfonodali più spesso interessate furono le 9, 12 e 16.

I dati della Survey Nazionale ACOI fanno rilevare una incidenza di recidive locoregionali del 19,9% su 2211 pazienti con follow-up sufficiente. Le recidive a sede unica sono state 143 (6,5%), quelle a sedi multiple 283 (12,8%) e le metastasi epatiche 129 (5,8%). Le recidive a sede unica si sono verificate sull'anastomosi in 42 casi (1,9%), nel letto gastrico in 30 casi (1,4%), con carcinosi peritoneale in 71 casi (3,2%).

Della nostra personale esperienza riportiamo un'incidenza di recidive locoregionali del 9.3% sull'intera casistica di pazienti resecati a finalità curative; inoltre sono state rilevate 19 recidive locoregionali su un campione omogeneo di 100 pazienti trattati con gastrectomia totale e linfadenectomia D2 (15) (vedi Cap. 24).

Tipi e meccanismi di recidiva

Le cellule neoplastiche si diffondono attraverso quattro vie principali: contiguità locale, invasione vascolare, diffusione linfatica e impianto peritoneale (16).

Le recidive precoci sono in genere più frequenti, ma anche le recidive tardive, che si manifestano dopo un lungo intervallo libero, non sono rare. Presumibilmente il diverso intervallo libero dipende da differenti caratteristiche istopatologiche, responsabili di comportamenti biologici diversi.

Koga (9) su 122 recidive di carcinoma gastrico, riporta due gruppi di recidive, precoci e tardive, distinte tra loro dalla durata dell'intervallo libero, inferiore o superiore a 5 anni.

Il gruppo con recidive precoci (98%) era caratterizzato da alta incidenza di tumori primitivi T3 con invasione della sierosa, da spiccata tendenza infiltrativa e da grading elevato; frequente era l'associazione con carcinosi peritoneale.

Al contrario, il gruppo con recidive tardive (2%) presentava un tumore primitivo T1 o T2 con quadri istologici più differenziati.

Iwanaga (8) riporta su 230 pazienti con recidiva locoregionale, dei quali 129 (56%) con recidiva precoce, caratterizzata da intervallo libero inferiore a due anni, 76 (33%) con recidiva “intermedia”, con intervallo libero tra 2 e 5 anni, e 25 (11%) con recidiva tardiva, con intervallo libero superiore a 5 anni. Lo stadio del tumore primitivo sembra essere inversamente proporzionale all'intervallo libero: le recidive precoci sono più comuni negli stadi III e IV, le tardive sono presenti nel 10% dei pazienti operati in stadio I e II.

Le recidive precoci erano principalmente caratterizzate dalla carcinosi peritoneale associata a frequenti metastasi epatiche, mentre le tardive si presentavano spesso come recidive sul moncone gastrico residuo.

Le recidive possono essere uniche o multiple, più o meno associate a carcinosi peritoneale o a metastasi epatiche.

Gundersen riporta il 38% delle recidive a sede unica ed il 61% a sedi multiple sincrone (7); la recidiva locale, intesa come derivante da diretta estensione della neoplasia, da diffusione linfatica o sulla ferita chirurgica si verificò come evento unico in 24 pazienti (28%); aggiungendo a questi i 20 pazienti con carcinosi peritoneale localizzata, il totale delle recidive locali uniche arriva a 44 (41.1%). Le metastasi a distanza in assenza di recidiva locale non furono comuni.

Quasi la metà delle recidive peritoneali erano localizzate; nel gruppo con carcinosi peritoneale diffusa era quasi sempre presente una recidiva locoregionale massiva.

La carcinosi peritoneale localizzata nella pelvi non si verificò in assenza di ripresa di malattia nell'addome superiore: di fatto, nel corso di reinterventi ripetuti è stato possibile verificare che la carcinosi peritoneale si verifica in un primo tempo nella regione della lesione primitiva, di solito nel quadrante superiore di sinistra, successivamente si estende all'intero emiaddome superiore e finalmente ai quadranti inferiori e alla pelvi.

L'incidenza più alta di recidive si verifica dunque nel cosiddetto "letto gastrico", negli organi e tessuti che delimitano lo spazio occupato dallo stomaco nell'addome superiore; frequenti sono le recidive linfonodali, più rare ma molto significative sono le recidive sull'anastomosi, sul moncone gastrico, sul moncone duodenale.

Sono frequenti i quadri di recidiva del letto gastrico, anastomosi e moncone gastrico, che rendono difficile stabilire se esse sono indipendenti o discendenti l'una dall'altra.

Fattori di predittività

Iwanaga, per primo (8), aveva identificato quattro gruppi di condizioni biologiche che possono essere variamente coinvolti nel meccanismo di formazione della recidiva:

a) Caratteristiche del tumore primitivo, soprattutto la profondità di invasione parietale (T), la presenza di metastasi linfonodali (N+), lo stadio.

b) Tipo di invasione: delle strutture linfatiche o vascolari e della sierosa. Le caratteristiche della invasione della sierosa, di tipo localizzato o diffuso, associata a reazione stromale di tipo fibroso ai margini della neoplasia e la presenza di invasione dei vasi venosi o linfatici, rappresentano fattori di primaria importanza nel verificarsi delle recidive.

c) Tipo di attività proliferativa (indice mitotico).

d) Resistenza dell'ospite (reazione cellulare di tipo stromale, istiocitosi nei seni linfonodali, linfocitosi).

Vale la pena di sottolineare che i principali parametri istopatologici che attualmente sono riconosciuti esser correlati al verificarsi di una recidiva (14, 17), ricalcano strettamente quelli proposti da Iwanaga stesso già 20 anni fa.

Inokuchi (18) sostiene che lo studio delle modalità di crescita del carcinoma gastrico ("growth patterns") in cancri in fase precoce, dà la possibilità di predire la potenzialità della neoplasia a dare recidive ed in una certa misura anche l'entità dell'intervallo libero da malattia.

Di recente l'ultrasonografia endoscopica (UES) si è dimostrata in grado di individuare, già nella fase di stadiazione preoperatoria del tumore primitivo, i pazienti a rischio più elevato di sviluppare recidive precoci (neoplasie in stadio T3 e T4) e quindi candidati per eventuali trattamenti complementari di tipo neoadiuvante (19).

È stato infine elaborato uno "score" sulla base dell'insieme dei fattori predittivi, che appare in grado di calcolare la possibilità di recidiva nei pazienti resecati per cancro dello stomaco e di selezionare quelli a più alto rischio, al fine di candidarli alle terapie complementari; tra tutti, la profondità di invasione della parete gastrica e la positività linfonodale risultano ancora i più significativi. Il parametro N+ infine risulta significativo sia nei pazienti con infiltrazione della sierosa che in quelli con sierosa istologicamente indenne (20).

Sulla significatività della infiltrazione neoplastica della sierosa, sia essa inapparente o manifesta, si basano alcune controverse esperienze internazionali basate sull'esame del liquido di lavaggio peritoneale all'atto dell'intervento, esame funzionale a stabilire la presenza di cellule neoplastiche libere in peritoneo: la loro presenza

all'atto dell'intervento ed il loro conseguente impianto nella cavità peritoneale potrebbero costituire il *primum movens* dell'instaurarsi della recidiva.

In realtà l'esame morfologico estemporaneo delle cellule esfoliate non è sempre attendibile : Maruyama dà a questo parametro una grande valenza, avendo constatato che dei 7 pazienti con citologia positiva sugli 89 pazienti considerati (7.9%), nessuno era sopravvissuto a cinque anni, nonostante gli altri parametri consentissero di esprimere un giudizio di intervento eseguito con finalità curativa (21). Tutti i pazienti mostrarono una progressione di malattia con recidiva peritoneale.

Altri studi giungono a conclusioni del tutto diverse (22): il washing peritoneale si dimostra in queste esperienze del tutto inefficace nella predittività della recidiva locoregionale.

Allo scopo di stabilire il reale valore della citologia peritoneale, il materiale di lavaggio proveniente da 110 pazienti affetti da cancro dello stomaco è stato sottoposto, nel nostro Istituto, sia a esame citologico morfologico che a tipizzazione immunoistochimica con anticorpi monoclonali: i risultati, riportati nel cap.6, sono stati abbastanza sorprendenti. La positività della metodica immunoistochimica è stata messa in relazione con l'istotipo e con la profondità di invasione parietale: il 22% dei 59 ca di tipo intestinale mostrava una citologia morfologica positiva, che con gli anticorpi monoclonali saliva al 32%; nei 51 ca diffusi si passo' dal 25% di positività con citologia convenzionale al 41% con metodica immunoistochimica.

Lo scorporo dei dati per valore del parametro T ha consentito di osservare una differenza del 13% a favore della metodica immunoistochimica in 56 T3 (23% positività morfologica vs 36% con Ab monoclonali), del 9% in 32 T4. Questi dati consentono di affermare che i risultati controversi della letteratura possono essere dovuti alla inadeguatezza della metodica, che risente dell'esperienza e della soggettività del singolo operatore. Il dato più sorprendente tuttavia è relativo ai 12 casi T2: in nessuno di essi la citologia era risultata positiva mentre, nella stessa serie, in ben 4 casi era stato possibile dimostrare cellule neoplastiche libere in peritoneo con la metodica immunoistochimica.

Pur se migliorabile, l'esame citologico del washing peritoneale merita a nostro avviso grande attenzione, tanto da essere stato inserito nelle variazioni alla classificazione TNM recentemente pubblicate (23).

Di grande interesse è inoltre il campo di applicazione dei markers tumorali nella predittività delle recidive (vedi Cap. 9). I livelli sierici di uno degli antigeni tumore-associati, il CA72-4, da poco tempo ben identificato, sono già stati dimostrati altamente specifici in caso di recidiva del cancro gastrico, in maniera superiore rispetto al CEA (24). Più recentemente, un gruppo di studio Europeo ha dato conferma della validità del CA 72-4 quale marker sierico del carcinoma gastrico e della sua maggiore specificità nei confronti del CA 19-9, dimostrando che il suo dosaggio sierico postoperatorio può risultare di grande utilità nella identificazione precoce della recidiva (25).

Uno studio compiuto su 94 pazienti con carcinoma gastrico dal nostro Istituto in collaborazione con il NCI di Bethesda, oltre a confermare tali risultati, ha anche messo in evidenza come la determinazione sierica del CA 72-4 combinata a quella del CA 19-9, aumentava la percentuale dei pazienti diagnosticati con neoplasia, senza comportare alcun incremento dei falsi positivi (26).

Gli enormi progressi che sono stati compiuti nel campo della biologia molecolare stanno trovando modalità di applicazione clinica anche in questo particolare settore.

Alcuni Autori Giapponesi hanno esaminato la presenza del fattore di crescita epidermoidale (EGF), correlando la sua espressione con l'estensione dello interessamento linfonodale e con rischio più elevato di sviluppare recidiva precoce (27).

Motojima ha messo in relazione l'espressione dell'oncogene K-ras p21 con la stadiazione della neoplasia e la sua prognosi. La presenza dell'oncogene distingue i carcinomi in fase avanzata da quelli in fase precoce e ben si correla con la profondità di invasione parietale della neoplasia. In una analisi multivariata, inoltre, il K-ras p21 risulta essere un fattore predittivo indipendente di recidiva, insieme all'invasione linfonodale e sierosa. L'espressione di tale oncogene da parte del tumore viene in conclusione ad essere considerata un significativo marcatore di progressione neoplastica e di prognosi sfavorevole dopo una resezione con intento curativo (28).

La presenza di anomalie del contenuto in DNA cellulare è stata già da tempo indicata come uno dei fattori prognostici sfavorevoli nei tumori primitivi dello stomaco (29). Il suo valore predittivo in caso di recidiva di malattia è stato indagato solo di recente da due gruppi di studio Giapponesi con risultati piuttosto contrastanti: nel primo l'aneuploidia risultava associata più strettamente con le metastasi epatiche che con la disseminazione peritoneale, suggerendo un suo rapporto con una maggiore invasività di tipo venoso e non linfatico (30), mentre

nel secondo i tumori con corredo aneuploide presentavano più frequentemente recidiva locale di tipo linfonodale (31).

Un breve accenno merita, infine, lo studio effettuato da Tanaka e coll. sulla invasione perineurale (PNI), fattore considerato di grande importanza nella progressione locale di malattia nei carcinomi del pancreas, della via biliare e del colon-retto, ma solo raramente indagato in precedenza nel cancro dello stomaco. La recidiva si è rivelata significativamente correlata con l'invasione dei vasi linfatici, le metastasi linfonodali e la presenza di invasione perineurale: quest'ultima è risultata essere ad un'analisi multifattoriale il fattore più importante nell'influenzare negativamente la prognosi (32).

Principi di trattamento

Le possibilità di terapia chirurgica nelle recidive locoregionali del carcinoma dello stomaco sono assai limitate, in genere tra il 5 e l'8% del totale dei casi (1).

Il tasso di reseccabilità non supera generalmente il 25%, il che equivale a dire che soltanto un paziente su quattro con recidiva locoregionale può essere reseccato. In questi casi la malattia è di solito così avanzata da non consentire resezioni radicali o palliative, ma soltanto interventi di by-pass digestivi o semplici laparotomie esplorative (Tab. 2).

Tab. 2 - Indice di reseccabilità

<i>Autore</i>	<i>n. recidive</i>	<i>n. recidive reseccate</i>	<i>Indice di reseccabilità (%)</i>
Papachristou (10)	65	13	20
Husemann (11)	24	5	21
Suzuki (12)	126	34	27
Meyer (13)	120	24	20
Makela (33)	47	10	21
Herfarth (1)	14	3	21
Shchepotin (34)	75	40	53.5
<i>Totale</i>	<i>471</i>	<i>129</i>	<i>27.4</i>

La reseccabilità della lesione può spesso essere stabilita soltanto all'atto dell'intervento, sebbene la mortalità per semplice laparotomia esplorativa risulti in questi pazienti molto elevata (Tab 3): di conseguenza vanno compiuti tutti gli sforzi nel migliorare la stadiazione preoperatoria della recidiva, in modo da limitare le laparotomie esplorative stesse ai soli casi veramente indispensabili.

Tab. 3 - Mortalità operatoria

<i>Autore</i>	<i>resezione</i>	<i>chir palliativa</i>	<i>totale</i>
Suzuki (12)	8.8% (3/34)	1% (1/92)	3.2%
Meyer (13)	8.3% (2/24)	35% (34/96)	30%
Makela(33)	20% (2/10)	7% (10/37)	26%
<i>Totale</i>	<i>10% (7/68)</i>	<i>20% (45/225)</i>	<i>18%</i>

Le sole recidive localizzate che consentono una resezione a finalità curativa sono per lo più quelle a carico del moncone gastrico conseguenti a resezione gastrica distale inadeguata.

Anche nei pochi casi nei quali la resezione risulta possibile, i risultati a distanza sono raramente soddisfacenti (33).

Poichè la morbilità e la mortalità operatorie sono elevate anche in seguito a chirurgia non resettiva, la digiunostomia e la colostomia non appaiono interventi giustificati (33); la chirurgia palliativa è ammessa solo come tentativo di migliorare la qualità di vita.

La prognosi dei pochi pazienti che vengono sottoposti a resezione della recidiva rimane povera (Tab. 4): la sopravvivenza media è raramente superiore a un anno, fatta eccezione per casi isolati con malattia limitata.

Tab. 4 - Sopravvivenza media a distanza

<i>Autore</i>	<i>n. pts</i>	<i>Int. Resettivi</i>	<i>Int. Palliativi</i>	<i>Sopravv. media</i>
Husemann(11)	24	—	—	70% > 12 mesi 8% viventi più di 5 anni
Suzuki (12)	126	—	—	70% < 12 mesi
Meyer (13)	120	36 mesi	< 6 mesi	12.6 mesi
Herfarth (1)	14	—	—	< 18 mesi

Una delle esperienze più significative è quella riportata da Makela (33) su 47 pazienti operati per recidiva: quando la resezione era possibile, la sopravvivenza mediana aumentava in maniera significativa così come la sopravvivenza disease free. La mortalità operatoria si rivelò piuttosto alta (26%), la sopravvivenza a cinque anni dell'8% e la sopravvivenza mediana di 5 mesi per l'intero gruppo. Per i soli pazienti resecati la mortalità operatoria fu del 20%, la sopravvivenza mediana di 82 mesi e la sopravvivenza libera da sintomi si allungò notevolmente, dimostrando che l'aggressione chirurgica in pazienti selezionati può dare buoni risultati. Solo dieci pazienti furono giudicati resecabili, e di questi solo quattro furono ritenuti operati con finalità radicali: si trattò in tutti i casi di recidive localizzate sul moncone gastrico, scoperte in corso di follow up, che mostrarono sopravvivenze superiori a sei anni.

Risultati ragguardevoli sono stati raggiunti molto recentemente da Shchepotin (34), con chirurgia associata a terapie adiuvanti su 75 pazienti con recidiva locoregionale. Dato l'atteggiamento piuttosto aggressivo, il tasso di resecabilità è risultato molto elevato (53,5%), con mortalità operatoria complessiva del 15%; la gastrectomia fu eseguita in 22 pazienti, mentre le resezioni multiviscerali furono 18. A fronte di una durata di vita media dopo intervento palliativo di circa 3,5 mesi, la sopravvivenza a 2 anni dopo chirurgia radicale è stata del 20% per il gruppo sola chirurgia, del 31,3% per il gruppo chirurgia associata a radioterapia e del 66,4% per la chirurgia associata a chemioterapia.

Tali risultati, anche se ottenuti su un limitato numero di casi, indicano che pazienti ben selezionati con recidiva da cancro gastrico possono beneficiare di una ri-resezione; inoltre il trattamento radio e/o chemioterapico adiuvante può rappresentare una misura efficace per aumentare l'intervallo libero da malattia e migliorare la sopravvivenza a distanza.

Di recente, Ota ha pubblicato incoraggianti risultati proprio sulla efficacia del trattamento chemioterapico in forma sistemica ma soprattutto locale per la recidiva locoregionale (35).

La prevenzione delle recidive

La recidiva locoregionale del carcinoma gastrico rappresenta un evento drammatico che concede scarsissime possibilità di cura; di conseguenza i maggiori sforzi vanno concentrati nella sua prevenzione.

Allo scopo di evitare la diffusione delle cellule neoplastiche per via peritoneale e linfatica, le tecniche "no touch" e la linfadenectomia estesa stanno oggi diventando patrimonio universale: ulteriori speranze sono riposte nelle terapie adiuvanti, in particolare nella chemioterapia sistemica e nella radioterapia intraoperatoria.

Numerosi studi sono stati effettuati in tal senso. Sino ad oggi, tuttavia, nessuno dei diversi protocolli adottati si è dimostrato realmente in grado di migliorare in modo significativo la prognosi del paziente o di prevenire la recidiva dopo resezione chirurgica (36). Inoltre, dal momento che tali regimi comportano severi effetti collaterali, sarebbe molto utile poter selezionare i pazienti a maggior rischio di recidiva in modo da riservare esclusivamente ad essi questi trattamenti.

Una importante esperienza è quella riportata da Allum (37) che ha pubblicato uno studio prospettico sull'impiego della terapia adiuvante in 436 pazienti. Dopo sola chirurgia le recidive locali furono il 27%, mentre nel gruppo trattato con chirurgia + chemioterapia furono il 19% e nel gruppo chirurgia + radioterapia il 10%. Sfortunatamente, però, il successo ottenuto nel controllo locale di malattia non si è tradotto anche in un miglioramento dei risultati a distanza, dal momento che la sopravvivenza a 3 anni è risultata simile per i tre gruppi, con percentuali rispettivamente del 28%, del 22% e del 30% .

Un altro interessante studio, focalizzato sulla prevenzione delle recidive postoperatorie del carcinoma gastrico in fase precoce, è stato pubblicato da Sasaki che ha dimostrato un effetto benefico dell'impiego di chemioterapia adiuvante dopo resezione curativa, ottenendo risultati molto positivi, soprattutto nei casi in cui era presente invasione vascolare (38).

La radioterapia intraoperatoria - IORT (vedi Cap. 31) consiste nel somministrare una dose di radiazioni tumoricida (2700-3000 rads) sui tessuti neoplastici senza alcun effetto collaterale sui tessuti sani, dal momento che l'intestino tenue ed il fegato possono essere esclusi dal campo di irradiazione; la dose viene erogata dopo gastrectomia totale o subtotale sul letto gastrico, centrando il campo sul tripode celiaco.

L'esperienza più autorevole in merito è quella di Abe, il quale riporta notevoli miglioramenti nella sopravvivenza a distanza negli stadi II-IV, basando i suoi studi sia sull'aspetto macroscopico (39) che sulle caratteristiche istologiche del tumore (40).

Nella nostra esperienza su 83 casi randomizzati in due gruppi, chirurgia vs. chirurgia + IORT, l'incidenza delle recidive locoregionali precoci ad un anno di distanza dall'intervento è stata del 13.9% per il gruppo sola chirurgia e dell'8.7% per il gruppo chirurgia + IORT (41).

Dal momento che la chirurgia sembra aver raggiunto il proprio limite in termini di reseccabilità e percentuali di sopravvivenza, le modalità di terapia combinata con irradiazione e/o chemioterapia dopo resezione chirurgica vanno considerate una valida alternativa nella strategia terapeutica.

I risultati finali dei maggiori studi prospettici attualmente in corso (42,43) daranno un contributo sostanziale alla definizione di questa problematica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Herfarth C, Schlag P, Hohenberger P.: *Surgical Strategies in Locoregional Recurrences of Gastrointestinal Carcinoma*. World J Surg 11:504, 1987.
- 2) Landry J, Tepper JE, Wood WC et al.: *Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19(6):1357, 1990.
- 3) Tateishi M, Ichiyoshi Y, Kawano T, et al.: *Recurrent pattern of digestive tract carcinoma in the Japanese: comparison of gastric cancer to colon cancer*. Int Surg 80(1):41, 1995.
- 4) Santoro E, Garofalo A, Carlini M, Zanarini T.: *Gastric cancer: surgical treatment of local recurrences*. J Exp Clin Cancer Res 10(2):87, 1991.
- 5) McNeer G, Vandenberg H, Donn FY, Bowden LA.: *A critical evaluation of subtotal gastrectomy for the cure of the cancer of the stomach*. Ann Surg 134:2, 1951.
- 6) Thomson FB, Robins RE.: *Local recurrence following subtotal resection for gastric carcinoma*. Surg Gynec Obstet 95:341, 1952.
- 7) Gunderson LL, Sosin H.: *Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8:1, 1982.
- 8) Iwanaga T, Koyama H, Furukawa H, et al.: *Mechanisms of late recurrence after radical surgery for gastric carcinoma*. Am J Surg 135:637, 1978.
- 9) Koga S, Kishimoto H, Tanaka K, Kawaguchi H.: *Clinical and pathological evaluation of patients with recurrence of gastric cancer more than five years postoperatively*. Am J Surg 136: 317, 1978.
- 10) Papachristou DN, Fortner JG.: *Local recurrence of gastric adenocarcinomas after gastrectomy*. J Surg Oncol 18(1):47, 1981.
- 11) Husemann B, Giedl J.: *Le recidive del carcinoma gastrico*. Min Chir 37:297, 1982

- 12) Suzuki H, Endo M, Nakayama K.: *A review of the five-year survival rate and clinicopathologic factors in stomach cancer treated by surgery alone.* Int Adv Surg Oncol 6:271, 1983.
- 13) Meyer HJ, Pichlmayr R.: *Moeglichkeiten und Grenzen der chirurgischen Therapie bei Magenkarzinomrezidiv: Ergebnisse nach 120 Reinterventionen.* Lagenbecks Arch Chir (Abs) 364:445, 1984.
- 14) Athlin L, Lundskog B, Stenling R, Eriksson S.: *Local recurrence and long-term survival in patients with gastric cancer: analysis of possible impact of clinicopathological parameters.* Eur J Surg Oncol 21(2):162,1995.
- 15) Santoro E, Garofalo A, Carlini M et al.: *Early and Late Results of 100 Consecutive Total Gasterctomies for Cancer.* Hepato-Gastroenterol 41:489, 1994.
- 16) Cole WH.: *The mechanism of spread of cancer.* Surg Gynecol Obstet 137:853, 1973.
- 17) Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D et al.: *Risk factors which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer.* Surg Oncol 1(5):341,1992.
- 18) Inokuchi K, Sugimachi K.: *Growth Patterns of Gastric Cancer.* In: Gastric Cancer, Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E (Eds), Spinger-Verlag Tokyo, p. 88, 1993.
- 19) Smith JW, Brennan MF, Botet J et al.: *Preoperative Endoscopic Ultrasound Can Predict the Risk of Recurrence After Operation for Gastric Carcinoma.* J Clin Oncol 11(12):2380, 1993.
- 20) Ichikura T, Fujino K, Ikawa H et al.: *Proposal of a Risk Score for Recurrence in Patients with Curatively Resected Gastric Cancer.* Surg Today 23:759,1993.
- 21) Maruyama K.: *Diagnosis of invisible peritoneal metastasis: cytologic examination by peritoneal lavage.* In: Staging and treatment of gastric cancer, Cordiano C, de Manzoni M (Eds), Piccin Padova, p.180, 1991.
- 22) Abe S, Yoshimura H, Tabara H et al.: *Curative resection of gastric cancer: limitation of peritoneal lavage cytology in predicting the outcome.* J Surg Oncol 59(4):226, 1995.
- 23) Hermanek P, Wittekind C.: *News of TNM and Its Use for Classification of Gastric Cancer.* World J Surg 19:491, 1995.
- 24) Hamazoe R, Maeta M, Matsui T et al.: *CA 72-4 compared with carcinoembryonic antigen as a tumor marker for gastric cancer.* Eur J Cancer 28A(8-9):1351, 1992.
- 25) Joypaul B, Browning M, Newman E et al.: *Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence.* Am J Surg 169(6):595, 1995.
- 26) Guadagni F, Roselli M, Amato T et al.: *CA 72-4 Measurement of Tumor-associated Glycoprotein 72 (TAG-72) as a Serum Marker in the Management of Gastric Carcinoma.* Cancer Res 52:1222, 1992.
- 27) Ichiyoshi Y, Tateishi M, Toda T et al.: *Epidermal Growth Factor in Gastric Carcinoma as a Risk of Postoperative Recurrence.* Int Surg 78:196, 1993.
- 28) Motojima K, Furui J, Kohara N et al.: *Expression of Kirsten-ras p21 in gastric cancer correlates with tumor progression and is prognostic.* Diagn Mol Pathol 3(3):184, 1994.
- 29) Baba H, Korenaga D, Okamura T et al.: *Prognostic significance of DNA content with special reference to age in gastric cancer.* Cancer 63:1768, 1989.
- 30) Noguchi Y, Tsuburaya A, Makino T et al.: *Predictive Value of c-erbB-2 and DNA Ploidy Patterns in Gastric Carcinoma Recurrence.* Int Surg 78:107, 1993.
- 31) Umehara Y, Kimura T, Yoshida M et al.: *Metastatic mode and DNA ploidy in gastric carcinoma.* Surg Today 22(5):405, 1992.
- 32) Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M.: *Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer.* Cancer 73(3):550, 1994.
- 33) Makela J, Kairaluoma MI.: *Rationale of reoperation for gastric malignancies.* Ann Chir Gynaec 74(2):77, 1985.
- 34) Shchepotin I, Evans SR, Shabahang M et al.: *Radical treatment of locally recurrent gastric cancer.* Am Surg 61(4):371, 1995.
- 35) Ota K, Nakajima T, Ishihara S et al.: *Treatment of recurrent gastric cancer.* Gan To Kagaku Ryoho 21(11):1806, 1994.
- 36) Hendlisz A, Bleiberg H.: *Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer.* Drugs 49(5):711, 1995.
- 37) Allum WH, Hallissey MT, Ward LC et al.: *A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: Interim report.* British Stomach Cancer Group. Br J Cancer 60:739, 1989.
- 38) Sasaki A, Furusawa M, Tomoda H et al.: *Effect of adjuvant chemotherapy for patients with early gastric cancer.* Gan To Kagaku Ryoho 21(1):37, 1994.
- 39) Abe M, Shibamoto Y, Takahashi M et al.: *Intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach and pancreas.* World J Surg 11:459, 1987
- 40) Abe M, Nishimura Y, Shibamoto Y.: *Intraoperative Radiation Therapy for Gastric Cancer.* World J Surg 19:554, 1995.
- 41) Santoro E, Carlini M, Garofalo A et al.: *Intraoperative radiotherapy for gastric adenocarcinoma.: A randomized clinical study on 83 cases.* J Chemotherapy (in press).
- 42) Budach VGF.: *The role of radiation therapy in the management of gastric cancer.* Ann Oncol 5(Suppl. 3P):37, 1994.
- 43) Macdonald JS, Schnall SF.: *Adjuvant Treatment of Gastric Cancer.* World J Surg 19:221, 1995.

IL LINFOMA GASTRICO PRIMITIVO

Il linfoma gastrico primitivo (LGP) è una neoplasia maligna che origina dal tessuto linfatico presente nella sottomucosa della parete gastrica e che può estendersi sia verso la mucosa che in profondità, infiltrando la lamina propria fino a coinvolgere gli organi circostanti ed i linfonodi locoregionali .

Il termine “primitivo” va riservato ad una precisa e iniziale localizzazione extranodale del linfoma, accertato con esame istologico e confermato da una serie di indagini cliniche, strumentali e di laboratorio che escludono, al momento della prima valutazione, un interessamento sistemico della malattia (1, 2) e quindi la sua presenza nei linfonodi periferici e mediastinici, nella milza, nel fegato, nel midollo osseo e nel sangue, come originariamente stabilito da Dawson nel 1961 (3). Diversi Autori, in realtà, applicano la definizione più estensiva di Hermann (4) e Lewin (2) secondo la quale lo stomaco rappresenta l'unico organo coinvolto o quello clinicamente predominante (> 75% del volume tumorale globale) e/o la causa principale della sintomatologia del paziente.

È una neoplasia piuttosto rara, dal momento che costituisce nelle casistiche dall'1 al 10% di tutti i tumori maligni dello stomaco (1, 4-10); tuttavia esso rappresenta il più frequente tipo di linfoma non-Hodgkin extranodale (fino a più del 50%), soprattutto nei paesi occidentali (1, 4, 5, 11-13).

Il linfoma gastrico “secondario”, invece, viene definito da un interessamento secondario dello stomaco nel corso della disseminazione sistemica del linfoma nodale (4, 10, 14) ed è molto più frequente: dal 10-25% dei pazienti al momento della stadiazione clinica (15-17), fino al 50% in alcune casistiche autoptiche (4, 18). Raramente è di pertinenza chirurgica e deve essere considerato come una localizzazione frequente negli stadi avanzati della malattia.

EPIDEMIOLOGIA

Numerose casistiche riportano un significativo aumento di incidenza di LGP nell'ultimo ventennio (19-24), al contrario di quella in forte declino dell'adenocarcinoma.

Il maggior picco di incidenza cade nei pazienti di oltre i 50 anni al momento della diagnosi (7, 25-27): l'età media riportata nelle principali casistiche è intorno ai 60-65 anni (8, 12, 20, 23, 28-31).

Il sesso maschile risulta generalmente colpito di preferenza , con un rapporto M/F intorno al 2:1 (7, 8, 20, 23, 29-32).

Praticamente ubiquitario, la localizzazione più frequente è rappresentata dallo stomaco nei paesi occidentali e dall'intestino in Medio-Oriente: le caratteristiche della malattia presentano alcuni elementi di diversità secondo le aree geografiche. Infatti, in una recente analisi comparativa tra alcune comunità demograficamente simili del Regno Unito e del Nord Italia, queste ultime hanno mostrato incidenze significativamente più elevate (33); sono state inoltre evidenziate nelle 8 regioni esistenti in Danimarca alcune importanti variazioni nell'incidenza del LGP durante l'ultimo decennio, che sono state attribuite alla differente prevalenza dell'*Helicobacter pylori* (31), fenomeno già messo in rilievo in altri paesi (34, 35).

Altri fattori ambientali responsabili delle variazioni regionali sono ritenuti l'esposizione ai pesticidi (36) ed ai solventi (37).

Il Problema dell' *Helicobacter pylori*

L'infezione da HP è stata indicata come un fattore eziologico ambientale nei casi di linfoma gastrico primitivo che originano nel cosiddetto Tessuto Linfatico Associato alla Mucosa Gastrica (MALT) (38-40). Questo nuovo concetto di linfoma maligno extranodale è stato introdotto per la prima volta nel 1984 da Isaacson e Wright per organi quali lo stomaco, le ghiandole salivari, i polmoni e la tiroide (41).

Nel 1988 Isaacson ha proposto una classificazione dei linfomi primitivi gastrointestinali a cellule B e T, che comprendeva quelli di tipo MALT (42), che non potevano essere inclusi nelle formulazioni precedenti.

La maggior parte dei linfomi di tipo MALT origina nello stomaco, dove normalmente non esiste tessuto linfoide organizzato (43, 44): la condizione di accumulo di tale tessuto nella parete gastrica viene considerata il *primum movens* nell'origine del linfoma e si verifica in seguito ad infezione da HP (38, 40, 45). L'induzione della neoplasia sembra essere dunque conseguente all'infezione gastrica da parte dell'*Helicobacter* e la sua evoluzione influenzata dalla eradicazione del microorganismo dallo stomaco.

In effetti, negli ultimi anni sono stati riportati numerosi casi di completa regressione clinica, istologica e molecolare in pazienti con linfomi gastrici di tipo MALT a bassa malignità positivi per l'HP, dopo eradicazione batterica con terapia antibiotica (46-49); tuttavia un ruolo causale dell'infezione non è stato ancora definitivamente provato (50). Non sussistono quindi i presupposti per raccomandare lo screening di tutti i pazienti con HP nel tentativo di prevenire l'incidenza della neoplasia eradicando l'infezione (51). Il frequente rilievo di malattia multifocale (52, 53) e di coesistenza di componenti a diverso grado di malignità (43, 54) invita a grande attenzione nel formulare indirizzi terapeutici che non siano supportati dall'esperienza di grandi casistiche (55).

DIAGNOSI

Non esiste una sintomatologia d'esordio patognomonica essendo il dolore il segno più frequentemente riportato insieme a nausea e vomito, perdita di peso e, in misura molto minore, segni più gravi quali emorragia o perforazione (6, 8, 20, 23, 26, 30, 32, 56-58). L'incidenza del sanguinamento in letteratura è del 20-30%, mentre percentuali minori intorno al 5-20% vengono in genere riportate per la perforazione (30, 59, 60).

A causa della sintomatologia gastrica vaga e aspecifica, frequentemente lesioni precoci possono essere scambiate e trattate per ulcere benigne. Adkins riporta che il 50% circa dei pazienti con linfoma gastrico erano stati trattati per malattia peptica per un periodo da 6 mesi a 3 anni prima dell'intervento chirurgico e che, in alcuni casi, era stata registrata una parziale regressione delle lesioni con la terapia anti H2 (61).

La durata dei sintomi prima della diagnosi è piuttosto lunga: dai 3-4 mesi (32) fino a 2 anni dall'esordio (8).

Gli esami contrastografici mostrano alterazione delle pliche mucose, massa o difetto di riempimento nel 75% dei casi, ma i loro reperti sono del tutto aspecifici e spesso indistinguibili da altre condizioni quali l'adenocarcinoma gastrico, la sindrome di Menetriere e la gastrite cronica (6, 56, 60, 62-64). Sato ha ottenuto una corretta diagnosi radiologica di linfoma precoce in meno del 20% dei pazienti (65).

L'esame endoscopico con biopsia è quello che attualmente offre la maggiore accuratezza diagnostica (64).

Nelle prime esperienze la positività diagnostica della biopsia endoscopica era dell'ordine del 30-50% (8, 28, 60, 66-68): tuttavia anche in casistiche più recenti, il linfoma gastrico viene diagnosticato più frequentemente con la laparotomia che con le biopsie endoscopiche (78% contro 59%) (69, 70), essendone riportata sensibilità dell'85% e specificità del solo 60% (56).

L'accuratezza diagnostica della biopsia endoscopica viene influenzata da diversi fattori: a) il linfoma si sviluppa nella sottomucosa e spesso invade la mucosa solo in una fase tardiva del suo decorso; b) larghe lesioni ulcerate comportano spesso una forte componente necrotica, difficile da interpretare istologicamente.

L'aspetto macroscopico della lesione è di grande importanza (71). Vengono distinte 2 principali forme di presentazione:

- a) tipo esofitico
- b) tipo infiltrativo

Le lesioni appartenenti al primo gruppo sono state diagnosticate correttamente nel periodo preoperatorio con una sola biopsia nel 77% dei casi, mentre nel secondo gruppo, più numeroso, questo era avvenuto solo nel 31% dei pazienti; infatti in due pazienti su tre era stato necessario eseguire mediamente 3 esami endoscopici per arrivare alla diagnosi.

Nelle lesioni di tipo infiltrativo il 79% delle neoplasie era limitato alla mucosa o alla sottomucosa, mentre in tutti le lesioni esofitiche, l'infiltrazione interessava sempre la muscolare propria, e la sierosa nel 70% dei casi.

La scarsità del materiale prelevato in corso di esame rappresenta un ulteriore problema: quando sono disponibili solo poche cellule, la diagnosi differenziale con il carcinoma anaplastico è molto difficile e quasi impossibile nei confronti del cosiddetto pseudolinfoma.

Questa lesione benigna, oggi più correttamente denominata "iperplasia linfoide reattiva" (72), oltre ad essere difficilmente distinguibile dal linfoma primitivo, può anche essere ad esso associata; risulta comunque evidente la sua tendenza alla trasformazione in linfoma maligno, secondo un preciso modello istopatologico multifasico.

Aspetti fondamentali dell'esame endoscopico sono dunque rappresentati dall'esperienza dell'esaminatore, dalla sua ripetizione a regolari intervalli di tempo e dal prelievo di multiple ed ampie biopsie (almeno 6-8), in zone ben determinate nel caso di lesione ulcerata (30, 52, 64, 73); in tal modo è possibile ottenere una accuratezza diagnostica superiore al 90% (15, 30, 64, 74, 75), che in alcuni casi riportati in letteratura è stata quasi assoluta (71).

È diventata sempre più frequente la diagnosi del LGP "early", cioè limitato alla mucosa ed alla sottomucosa, in analogia alle forme tumorali epiteliali. La sua incidenza, infatti, è passata nei paesi di lingua tedesca dal 21, 7% del 1988 (8) al 47, 9% nel 1991 (76), simile a quella del 45, 9% della letteratura orientale (9). Il linfoma gastrico precoce mostra, in analogia allo early gastric cancer, un minore grado di malignità ed una bassa percentuale di interessamento dei linfonodi locoregionali.

Una volta stabilita la diagnosi di LGP, è necessario escludere la presenza di un interessamento sistemico: radiografia del torace, TC addominale e toracica, linfangiografia e biopsia midollare sono le indagini più utilizzate per la valutazione preoperatoria. L'accuratezza della TC è molto dibattuta, essendo riportate in letteratura anche alte percentuali di falsi negativi e grandi difficoltà legate alla visualizzazione dei linfonodi gastrici regionali, con conseguente sottostadiazione di alcuni pazienti (77, 78); di conseguenza l'intervento chirurgico viene ancora da molti considerato il migliore metodo di stadiazione (11, 23, 32, 69, 79-81).

Un ruolo determinante sta assumendo la ultrasonografia endoscopica (UES), metodica in grado di visualizzare il grado di invasione parietale, l'estensione della diffusione sottomucosa e l'interessamento dei linfonodi perigastrici (82-85); essa permetterebbe inoltre la diagnosi differenziale con il carcinoma sulla base delle sole caratteristiche endosonografiche della neoplasia (86, 87).

Nella recente esperienza di Schuder (86) l'UES si è dimostrata un valido criterio guida per l'estensione della resezione chirurgica: l'accuratezza diagnostica è stata dell'80% per il parametro T e del 90% per il parametro N. Paragonando i risultati ottenuti in due gruppi di pazienti valutati con e senza UES, la metodica si è dimostrata in grado di far aumentare la quota delle resezioni R0 dal 72 al 100%, facendo nel contempo diminuire la frequenza della gastrectomia totale dal 65% al 10%.

In un altro studio (88), con l'UES l'estensione della neoplasia è stata sottostimata nel 37, 5% dei casi; allo stato attuale si ritiene opportuno eseguire diverse biopsie con l'intento di scoprire eventuali foci microinvasivi anche quando la parete sembra normale all'esame endosonografico (64).

Anche se la stadiazione sembra essere la maggiore funzione dell'UES, va ricordato che questa metodica può risultare di grande utilità in associazione all'endoscopia-biopsia a fini diagnostici: infatti in uno studio recente la sensibilità di quest'ultima è risultata rispettivamente del 93% e dell'84% per il carcinoma e per il linfoma, mentre l'EUS ha permesso una corretta diagnosi nel 97% della stessa casistica (64).

Con il definitivo avvento dell'ultrasonografia endoscopica, la laparotomia non dovrebbe essere più utilizzata per lo staging del LGP, considerata anche la attuale tendenza verso il trattamento conservativo della malattia, soprattutto nelle fasi iniziali.

CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE

La maggior parte dei linfomi non Hodgkin deriva da una popolazione monoclonale di cellule B o da cellule senza markers. I linfomi maligni a cellule T, che rappresentano appena il 15-20% dei linfomi non Hodgkin, sono eccezionali a livello dell'apparato digerente (89).

Dal momento della introduzione del nuovo concetto di MALT nel 1984, diversi studi di tipo morfologico, immunoistochimico e genetico sui linfomi gastrointestinali in genere hanno riservato una speciale considerazione a questo tipo di linfoma (23, 44, 90). Nello stomaco, in particolare, i linfomi di MALT a cellule B sono di gran lunga i più frequenti. Tali neoplasie sono riportate in letteratura con caratteristiche istologiche e cliniche diverse dai classici linfomi nodali (23, 44, 91, 92). Ciò ha portato alla necessità di individuare nuove categorie in cui possano essere inquadrati i differenti tipi di linfomi primitivi gastrointestinali non Hodgkin, motivo per cui Isaacson ha proposto ultimamente un ulteriore aggiornamento della sua precedente classificazione (43) (Tab. 1).

Tab. 1. Linfomi non-Hodgkin primitivi gastrointestinali.

Bcell
MALT type
High grade with or without a low grade component
Immunoproliferative small intestinal disease
Low grade
High grade with or without a low grade component
Mantle cell (lymphomatous polyposis)
Burkitt's and Burkitt-like
Other types of low or high grade lymphoma corresponding to lymph node equivalents
T cell
EATL
Other types unassociated with enteropathy
Rare types (including conditions that may simulate lymphoma)

Abbreviations: MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; EATL, enteropathy-associated T-cell lymphoma.

Dal punto di vista istopatologico, la molteplicità delle classificazioni proposte per la tipizzazione di questi tumori è stata fonte di confusione e di numerose controversie: anche per tale motivo è stato difficile paragonare i risultati dei vari studi clinici. Negli ultimi venti anni, grazie al fatto che gli studi di immunoistochimica sono in continua evoluzione, sono stati individuati almeno 6 principali sistemi classificativi (Rappaport, Kiel, Lukes-Collins, ecc.) (89).

La maggior parte degli Autori segue attualmente quella proposta dalla Working Formulation, una sintesi derivata dalle principali classificazioni in uso, che suddivide i linfomi a seconda del grado di malignità (basso, intermedio e alto) e risulta indubbiamente più utile da un punto di vista clinico e prognostico (93) (Tab. 2).

Tab.2. Classificazione istologica della Working formulation

Bassa Malignità

- A-linfoma maligno a piccoli linfociti associato a leucemia linfatica cronica linfoplasmacitoide
- B-linfoma maligno follicolare con piccole cellule clivate e sclerosi
- C-linfoma maligno follicolare misto a piccole cellule clivate e a grandi cellule con aree di sclerosi

Malignità intermedia

- D-linfoma maligno follicolare a grandi cellule e aree di sclerosi

Alta Malignità

E-linfoma maligno diffuso a piccole cellule clivate
F-linfoma maligno diffuso misto a piccole e grandi cellule, sclerosi cellule epitelioidi
G-linfoma maligno, diffuso, a grandi cellule clivate non clivate sclerosi
H-linfoma maligno immunoblastico plasmacitoide, cellule chiare polimorfo, cellule epitelioidi
I-linfoma maligno linfoblastico a cellule convolute e non convolute
J-linfoma maligno a piccole cellule non clivate lipo Burkitt o follicolare

Per quanto riguarda *l'estensione della malattia*, la classificazione più diffusa è il sistema di stadiazione secondo Ann Arbor (94) modificato da Mushoff per lo Stadio IIIE (95) (Tab. 3).

Tab.3. Stadiazione di Ann Arbor, modificata secondo Musshoff.

I _E	Interessamento esclusivamente gastrico
II _E	Interessamento gastrico e di una o più stazioni linfonodali addominali – II _E Linfonodi perigastrici – II _{E2} Linfonodi celiaco-mesenterici ed iliaci
III _E	Interessamento gastrico e di stazioni linfonodali sovra e sottodiaframmatiche
IV	Interessamento gastrico e di uno o più organi tessuti extralinfatici con o senza interessamento linfonodale

Alcuni Autori preferiscono adottare il sistema TNM UICC del carcinoma gastrico (1, 29, 32).

In un interessante lavoro di revisione critica dell'argomento (96), il sistema di Ann Arbor non viene ritenuto in grado di garantire stadiazione e trattamento ottimali della malattia per due motivi principali: a) è basato sui risultati degli studi clinicopatologici effettuati sul linfoma di Hodgkin, mentre il LGP è quasi sempre del tipo non Hodgkin; b) non include il parametro della profondità di invasione parietale, che risulta uno dei fattori prognostici più importanti in numerose casistiche (1, 7, 28, 97, 98). Sono quindi state riesaminate retrospettivamente le caratteristiche clinico-biologiche di 98 casi di LGP, ponendo speciale attenzione alla prognosi dei pazienti in relazione all'estensione anatomica del coinvolgimento tumorale. Sulla base dei risultati ottenuti, è stato finalmente proposto un sistema di staging basato sugli stessi parametri del TNM che risulta più utile ai fini prognostici e terapeutici, soprattutto nei casi di linfomi di MALT.

FATTORI PROGNOSTICI

A) Età e sesso

Non sono ritenuti in grado di influenzare la prognosi nella maggior parte delle casistiche, pur se in alcune esperienze si assegna loro un ruolo significativo (11, 80, 99).

L'età maggiore di 65 anni ha una netta influenza sulla sopravvivenza libera da malattia e sul controllo locale, pur non risultando un fattore di previsione indipendente all'interno di una analisi multivariata (100); l'età superiore ai 72 anni si rivela un forte indice di ridotta sopravvivenza, mentre il sesso maschile viene associato a rischio di recidiva di malattia aumentato di 4 volte rispetto alla norma (31, 101); i pazienti con meno di 63 anni presentano una sopravvivenza a 5 anni significativamente superiore (75% contro 38%) rispetto a quelli con più di 63 anni (20).

B) Dimensioni della neoplasia

Le dimensioni sono strettamente correlate alla sopravvivenza: i risultati migliori sono di pertinenza di neoplasie del diametro pari o inferiore a 5 cm (98, 102); inoltre, neoplasie di piccole dimensioni si sono dimostrate significativamente correlate con invasione degli strati più superficiali della parete e con assenza di metastasi linfonodali (7).

Shutze (56) riporta percentuali di sopravvivenza attuariale a 5 anni del 100% per i tumori inferiori a 7 cm e del 50% per lesioni più grandi; questa appare essere l'unica caratteristica in grado di influenzare la prognosi. Per Valicenti (100) le dimensioni inferiori a 5 cm risultano, da un'analisi multivariata, l'indice predittivo ampiamente più significativo sia per il controllo locale che per l'intervallo libero da malattia; nel caso di neoplasie con diametro superiore, il debulking della massa tumorale si dimostra comunque efficace.

C) *Stadio della malattia*

L'introduzione della stadiazione di Ann Arbor consente di affermare che lo stadio è oggi il fattore più strettamente correlato con l'evoluzione del linfoma gastrico primitivo, sia nel suo insieme (8, 28, 81, 96, 101, 103) che nei suoi singoli parametri T (1, 7, 23, 28, 29, 97, 98, 104) ed N (1, 7, 8, 23, 26, 28, 29, 98, 105).

Gobbi ha ottenuto una percentuale di sopravvivenza a 5 anni del 43% nei pazienti al I e II stadio contro il 20% al IV (69); Cogliatti riporta l'87% al I stadio contro il 61% al II stadio (23); Valicenti ha rilevato una differenza statisticamente significativa tra il I ed il II stadio in termini di controllo locale di malattia, anche se ciò non si è tradotto in una migliore sopravvivenza a distanza (100); Roukos, infine, riporta sopravvivenza globale dell'88% per gli stadi IE+III (92% e 75% rispettivamente) contro il 35% del IVE (57).

Con la adozione dei criteri di modifica secondo Mushoff, la suddivisione del II stadio ha dimostrato che il coinvolgimento dei linfonodi regionali non contigui è in grado di condizionare ulteriormente la prognosi (II E2 peggiore di II E1), a prescindere dal tipo di trattamento (8, 11, 31, 79, 81, 97, 101): Johnsson (29) riporta sopravvivenza a distanza libera da malattia superiore all'80% per lo stadio IE e al 60% per lo stadio III E1, contro il 30% ed il 20% degli stadi III E2 e III E rispettivamente; Taal (30) fa rilevare una percentuale di sopravvivenza a 5 anni del 70% per il I stadio e del 37% per il II stadio, con un controllo locale di malattia del 93% e 57% rispettivamente; Shimodaira infine ha ottenuto percentuali del 94%, 95% e 62, 4% rispettivamente per gli stadi IE, III E1 e III E2 (96).

Di grande interesse sono i fattori in grado di influenzare la comparsa di metastasi linfonodali nel LGP di MALT (106). I principali parametri coinvolti sono risultati la profondità di infiltrazione, il grado di malignità istologica ed il diametro della neoplasia, tutti strettamente correlati tra loro. Ad una analisi multivariata la profondità di invasione si è rivelato il solo fattore significativamente correlato all'infiltrazione linfonodale, confermando il rilievo che il LGP in fase early presenta una prognosi decisamente migliore rispetto a quello in fase più avanzata.

D) *Grado di malignità istologica*

Il suo ruolo come fattore prognostico non è facilmente determinabile, soprattutto in relazione alla variabilità delle classificazioni istologiche utilizzate nelle varie casistiche (8, 81, 99, 107).

In analogia con altre neoplasie, i linfomi a basso ed intermedio grado di malignità secondo la WF presentano un comportamento biologico più favorevole rispetto alle forme ad alta malignità (4, 8, 11, 101, 108).

Le percentuali di sopravvivenza a 5 anni raggiungono il 90% nelle forme a basso grado (23, 97): Cogliatti (23) riporta sopravvivenze rispettivamente del 91%, 73% e 56% per i linfomi a basso, intermedio ed alto grado di malignità; Durr (109) riferisce sopravvivenze libere da malattia dell'88% per i pazienti con linfoma ad istologia intermedia e addirittura del 100% per quelli con linfoma di MALT, che presenta spiccata tendenza a rimanere localizzato.

D'altra parte, diversi Autori non hanno riscontrato alcuna differenza significativa di risultati tra i tre sottotipi (7, 28, 32, 63, 69, 103, 105), anche in casistiche recenti esaminate alla luce degli ultimi miglioramenti in campo istopatologico (29, 31, 57, 100, 110).

E) *Escissione radicale*

L'escissione radicale del linfoma è un fattore determinante in termini di miglioramento della prognosi (1, 4, 7, 8, 27, 61, 80, 81, 99, 103, 111-113).

In due casistiche dei primi anni 80', una percentuale di sopravvivenza a 3 anni del 50% era stata ottenuta nel gruppo di pazienti trattato chirurgicamente contro 0 nel gruppo non operato (6, 112). Per Rackner (20) la resezione chirurgica è il principale fattore in grado di influenzare le percentuali di sopravvivenza (75% dei resecati vivi a 5 anni contro il 28% dei non resecati), con un valore di significatività superiore allo stadio del tumore.

Valicenti (100) asserisce che i pazienti con linfoma localizzato (stadio IE e IIE) possono essere selettivamente curati anche con il solo trattamento radiante, mentre la resezione chirurgica si impone nei casi con neoplasie di dimensioni superiori ai 5 cm.

Ohana (114), ha confrontato in una analisi multivariata le principali variabili prognostiche note : la resezione chirurgica curativa si è rivelata la più significativa, con una sopravvivenza a 5 anni del 93, 8% .

Pochi studi prospettici sono stati effettuati in tal senso e tutti con numeri relativamente piccoli. In tre casistiche è stata utilizzata l'analisi di Cox per escludere eventuali variabili in grado di influenzare la prognosi: in ciascuna di esse, la resezione chirurgica si è dimostrata l'unica modalità di trattamento in cui il miglioramento della sopravvivenza raggiungeva significatività statistica (80, 103, 115).

F) *Margini di sezione*

L'ultima caratteristica indagata in senso prognostico è l'adeguatezza della resezione chirurgica.

Diversi Autori hanno sostenuto la necessità di ottenere margini di sezione liberi da tumore (8, 103, 114-117). Steward riporta sopravvivenze a distanza decisamente più sfavorevoli per i pazienti con margini patologici rispetto a quelli in cui il limite della exeresi cade nel tessuto sano (79% contro 52%) (107). Rackner ha ottenuto una sopravvivenza media di 125 mesi nei pazienti con margini negativi contro i 34 mesi di quelli con margini positivi (20).

Questo parametro tuttavia non presenta alcun impatto significativo sulla sopravvivenza quando confrontato con altri all'interno di analisi multivariate (4, 6, 11, 116): inoltre, perde molta della sua importanza nei pazienti sottoposti a terapia radiante (1, 28, 81).

G) *Altri*

Le speranze di scoprire nuovi indicatori prognostici sono riposte anche per il linfoma gastrico nelle future scoperte della biologia molecolare.

Villar e coll. in uno studio immunofenotipico hanno rilevato che livelli superiori al 45% di Ki-67, un marcatore nucleare di proliferazione tumorale, erano associati a prognosi peggiore, mentre un indice di proliferazione più basso era associato con percentuali di sopravvivenza migliori (118).

TRATTAMENTO

La terapia del LGP è tuttora molto dibattuta e varia ampiamente da centro a centro.

A causa della rarità della neoplasia è molto difficile accumulare esperienza sufficiente a stabilire l'approccio terapeutico ottimale; altrettanto difficile appare un raffronto critico dei dati emersi in letteratura per diversi motivi: 1) la maggior parte delle casistiche sono povere, si basano su studi retrospettivi e abbracciano periodi di tempo estremamente variabili; 2) in molte di esse non vi è distinzione tra i linfomi dello stomaco e del tratto gastrointestinale, a dispetto dell'esistenza di importanti differenze cliniche, biologiche e istopatologiche (97, 98); 3) la maggior parte dei pazienti non è stata stratificata in base ai fattori prognostici quali lo stadio della malattia; 4) i sistemi di classificazione istologica e stadiazione clinica hanno subito profondi cambiamenti nel corso degli anni e solo ultimamente è stato considerato il concetto di linfoma di MALT.

Tradizionalmente il LGP è stato sempre trattato con una resezione chirurgica aggressiva, ma di recente alcuni Autori hanno invocato l'uso della chemio (CT) e radioterapia (RT) adiuvante o primaria, stante la ben nota sensibilità dei linfomi in generale a questi trattamenti.

Chirurgia

Rappresenta storicamente il trattamento di scelta del linfoma gastrico. Il tasso di reseccabilità varia dal 41% al 91% (1, 7, 8, 20, 32, 56, 61, 78, 79, 80, 96, 100, 115, 119).

La resezione chirurgica è dai più ritenuta sempre necessaria, per molti motivi:

1) Risoluzione della sintomatologia, quando presente. In realtà, l'importanza della chirurgia in tal senso non è affatto certa. In diverse casistiche, infatti, i pazienti non operati non hanno sviluppato sintomi progressivi (ad es. ostruzione) tali da richiedere un intervento (20, 105).

2) Corretta diagnosi e stadiazione istopatologica. Il materiale proveniente dalla resezione è essenziale per una accurata tipizzazione del linfoma: un terzo delle neoplasie consiste di una componente mista a basso ed alto grado di malignità e una trasformazione del primo tipo nel secondo può avvenire in alcune zone (23, 43, 97). Solo l'esame di tale materiale, inoltre, consente una accurata stadiazione della malattia, che costituisce come abbiamo visto il principale fattore prognostico (8, 29, 97), soprattutto per la distinzione del II stadio in IIE1 e IIE2. Taal riporta (110) la necessità di una sovrastadiazione dopo laparotomia in un considerevole numero di pazienti stadiati in precedenza con metodiche cliniche e istopatologiche. Gobbi riferisce (69) che su 76 casi soltanto 24 furono diagnosticati con biopsia endoscopica e ben 52 durante laparotomia chirurgica. Alcuni recenti studi, tuttavia, hanno dimostrato che il perfezionamento delle metodiche diagnostiche già in uso e la definitiva introduzione della ultrasonografia endoscopica, potranno garantire una corretta stadiazione di tipo conservativo uguale a quella fornita dall'intervento chirurgico (15, 30, 31).

3) Prevenzione delle complicanze. Emorragia e perforazione possono verificarsi spontaneamente ma soprattutto dopo trattamenti radio- e/o chemioterapici, in conseguenza della distruzione del tessuto neoplastico nell'ambito della parete gastrica: una chirurgia precoce eliminerebbe questo rischio (6, 11, 12, 70, 80, 81, 99), che incide dallo 0 al 25% in letteratura, con valori leggermente superiori per l'emorragia (6, 7, 59, 60, 67, 78, 99, 120), ma una mortalità elevatissima (20, 56). Nell'esperienza di Rackner (20) la perforazione si era verificata nel 13% dei pazienti con mortalità del 100%, mentre il 24% era deceduto per complicanze legate alla chemioterapia; in un'altra esperienza si riporta mortalità del 77% (113). Alcuni Autori non riportano alcun caso (105) e ritengono tale incidenza sovrastimata rispetto ad un valore effettivo intorno al 4% (29, 30, 69, 78, 100).

C'è da considerare che, se la resezione chirurgica parziale o totale dello stomaco comporta un rischio specifico, la sua mortalità è passata dal 35% (60, 99, 105) alle quote attuali che sono inferiori al 10% (20, 23, 59, 69, 79, 81, 100, 103, 115) se non nulle in centri selezionati (57, 78, 114, 121, 122).

4) Cura definitiva per neoplasie localizzate. Non vi sono dubbi che per alcuni pazienti, specialmente quelli al I stadio di malattia, la resezione chirurgica può essere curativa senza bisogno di ulteriori terapie (6, 7, 8, 11, 11, 116, 121, 122). Negli ultimi tempi, diversi Autori hanno incluso nel concetto di neoplasia precoce gli stadi IE e IIE1 (96, 116, 122), dal momento che è ben dimostrata una disparità nella prognosi tra i pazienti con metastasi linfonodali a distanza (IIE2) rispetto a quelli con interessamento dei soli linfonodi perigastrici (IIE1) (8, 11, 69, 79-81, 97, 98, 101). La percentuale di sopravvivenza a 5 anni varia dal 66% all'87% per gli stadi precoci trattati con sola chirurgia, superando il 90% nelle casistiche più recenti nelle quali il grading viene riportato come fattore prognostico significativo (Tab. 4).

Tab. 4. Sopravvivenza a 5 anni dopo trattamento chirurgico per linfoma gastrico precoce.

<i>Autore</i>	<i>Anno</i>	<i>N. Casi</i>	<i>Sopravvivenza (%)</i>	<i>Stadio</i>
Lim (1)	77'	36	88%	IE
Weingrad (11)	82'	22	73%	IE
Dragosics (8)	85'	-	70%	IE
Rosen (103)	88'	12	66%	IE+IIE
Cogliatti (23)	91'	88	87%	IE
Rackner (20)	91'	15	80%	IE
Radaskiewicz (97)	92'	-	70%	IE
Shimodaira (96)	94'	40	94%	IE+IIE1

Numerosi Autori preferiscono associare sempre trattamenti adiuvanti alla gastrectomia, soprattutto in presenza di fattori prognostici considerati negativi quali margini di sezione positivi, alto grado di malignità, diametro maggiore di 7 cm e linfonodi positivi: le sopravvivenze a 5 anni variano così dal 60% all'88% (7, 11, 30, 57, 70, 111, 116, 119), con percentuali anche superiori al 90% per i pazienti al I stadio (99, 114). Roukos riporta sopravvivenza globale dell'88% per gli stadi IE+III dopo impiego di trattamento chemioterapico adiuvante nel 33% dei 18 pazienti resecati (57); Rigacci ha ottenuto una completa remissione dopo uguale trattamento nell'87% dei 39 pazienti che avevano effettuato una resezione giudicata non curativa, con percentuale di sopravvivenza a 10 anni libera da malattia del 93% (123); Durr riporta sopravvivenza a 5 anni del 90% in 35 pazienti al I stadio sottoposti ad un trattamento multimodale (109).

5) Migliore efficacia delle terapie adiuvanti con il "debulking". Lesioni tumorali ampie presentano un rischio maggiore di mutazioni e rendono più difficoltoso il trattamento con RT o CT (124). Romaguera ha dimostrato che l'asportazione della massa in alcuni tipi di linfomi era correlata ad una prognosi significativamente migliore (125). La grandezza limite del tumore entro cui la chirurgia avrebbe indicazione non è definita: un diametro di 5 cm (74, 111), 7 cm (7, 81), 10 cm (67) e da 7 a 10 cm (103) è stato variamente considerato discriminante. Shutze ha dimostrato nella sua esperienza che la grandezza del tumore (superiore ai 7 cm) costituiva il principale fattore prognostico (56). Valicenti riporta che le dimensioni della massa rappresentavano il più determinante fattore prognostico ai fini della sopravvivenza e della recidiva di malattia: linfomi al I e II stadio potevano essere trattati anche con la sola RT ma la resezione chirurgica era necessaria per neoplasie più grandi (> 5 cm) (100). Gobbi, anche in base ad una attenta revisione della letteratura, sostiene che la chemio e la radioterapia possono comunque essere efficaci nei casi non resecabili e persino "bulky" (69).

Per gli stadi IE e IIE la terapia chirurgica resettiva costituisce indubbiamente l'approccio di elezione nella maggior parte dei casi, con eventuale trattamento CT e/o RT complementare, in relazione alla diffusione locale ed alle caratteristiche della malattia.

Per quanto riguarda l'entità della resezione, le opinioni sono abbastanza divergenti. Non sembra necessaria in ogni caso l'asportazione completa dello stomaco come sostenuto da alcuni Autori (27, 32, 60, 67, 98, 103) ed effettivamente la maggior parte di essi si dichiara favorevole ad una gastrectomia subtotale (7, 8, 11, 59, 81, 105, 107), quando possibile. La questione della radicalità "locale", intesa nel senso di margini di sezione liberi dal tumore, non è da tutti condivisa: ciò che appare evidente è invece l'importanza della radicalità "regionale", intesa nel senso della rimozione dei linfonodi regionali e delle strutture circostanti coinvolte (8, 32, 99). Con l'adozione del sistema di stadiazione di Ann Arbor modificato, l'invasione linfonodale ha assunto un maggior significato prognostico ed attualmente la dissezione D2 viene suggerita in tutti i casi (58, 96, 114, 122, 126).

In generale, la frequenza di coinvolgimento linfonodale varia tra il 32% e il 58% nel caso di LGP (52, 96, 126) e la loro completa asportazione è fondamentale sia da un punto di vista terapeutico che diagnostico.

Radioterapia e chemioterapia

Esiste un crescente dibattito sulla reale necessità della chirurgia nella terapia del LGP.

Gobbi (69) non ha riscontrato alcuna differenza nelle percentuali di sopravvivenza tra i pazienti sottoposti o meno a resezione chirurgica. Numerosi altri Autori hanno ottenuto risultati simili tra pazienti resecati e non trattati con RT o CT (23, 31, 56, 78, 99, 105, 110) e delle remissioni complete sono state osservate in alcuni casi (7, 60, 67, 81, 121, 127).

La terapia radiante è stata proposta inizialmente come modalità di trattamento adiuvante, con lo scopo di diminuire il rischio di recidiva locale dopo resezione chirurgica curativa o palliativa. Shiu (116) riporta una sopravvivenza del 33% con la sola chirurgia e del 67% con RT postoperatoria e pone un particolare accento sull'importanza del dosaggio da somministrare. Shimm (28) ottiene un chiaro miglioramento delle percentuali di sopravvivenza con RT adiuvante nei pazienti con fattori prognostici negativi (margini di sezione positivi, linfonodi

positivi e penetrazione della sierosa): dal momento che la maggior parte di questi aveva sviluppato una recidiva sistemica piuttosto che locale, la RT era in grado di offrire un buon controllo locale di malattia ma l'aggiunta di un protocollo di CT sarebbe forse stata in grado di ridurre il rischio globale.

Dato che una significativa proporzione di pazienti si presenta con o sviluppa un interessamento sistemico, anche l'impiego della CT adiuvante dopo terapia locale è stato sostenuto in quasi tutti i centri. Maor ha riscontrato una sola recidiva dopo un follow-up medio di 53 mesi in 13 pazienti trattati con questo approccio (105). Sheridan ha ottenuto, in uno studio prospettico su 18 pazienti, una percentuale di sopravvivenza attuariale libera da malattia del 94% dopo un follow-up medio di 40 mesi (99).

La maggior parte degli Autori attualmente è favorevole ad un trattamento multimodale, individualizzato a seconda del tipo e dello stadio della malattia. Nel caso di malattia localizzata, tuttavia, alcuni di essi ritengono CT e/o RT i trattamenti principali.

Maor (70) e Taal. (30) hanno proposto una "conservazione" dello stomaco nei pazienti al I e II stadio, avendo ottenuto percentuali di sopravvivenza a 5 anni del 68-71% con una combinazione delle due metodiche; complicanze dovute al trattamento sono state osservate nel 4-6% dei casi. Sonnen (128) ha riportato in 23 pazienti percentuali di sopravvivenza e di assenza di recidiva a 5 anni del 90% e 88% rispettivamente, molto simili a quelle ottenute in un gruppo di altri 34 pazienti sottoposti a resezione chirurgica e senza alcuna complicanza.

Per quanto riguarda la RT, Johnsson ha dimostrato che l'85% dei 34 pazienti al I e II stadio che avevano ricevuto un trattamento locale potenzialmente curativo (chirurgia e/o RT) era libero da recidiva di malattia a 5 anni di distanza (29). Valicenti ha invece ottenuto una percentuale del 52%, ma tale valore saliva al 78% nei casi con neoplasia inferiore ai 5 cm (100). Ben-Yosef sottolinea che la RT si dimostra efficace sia da sola che in combinazione con la chirurgia o la CT in termini di sopravvivenza ed assenza di recidiva (129).

A proposito della CT, molto interessante, anche se preliminare, è lo studio effettuato da Tanaka e coll. sulla sua efficacia nel I e II stadio di malattia (130). Dopo aver applicato un protocollo CT sperimentale in 5 pazienti, è stata eseguita una gastrectomia totale, dai cui esami istologici non si è evidenziato alcun residuo di cellule maligne linfomatose nel materiale prelevato ed esaminato.

Senza dubbio, la CT rappresenta il trattamento di scelta nei linfomi al III e IV stadio, eventualmente associata alla RT per il controllo locale delle lesioni; la chirurgia mantiene una indicazione in caso di complicanze o di exeresi palliative (56, 58, 79), anche se alcuni Autori riportano percentuali di sopravvivenza migliori nei pazienti comunque gastrectomizzati (114). Solidoro ha ottenuto una completa risposta in 16 dei 18 pazienti al III e IV stadio trattati in tal modo e una risposta istologica negativa nel 90% di quelli che sono stati ristadiati (127).

Il regime ottimale è oggi abbastanza standardizzato in favore del cosiddetto CHOP (131, 132), anche se tale campo appare in costante evoluzione e non mancano risultati incoraggianti con altri regimi.

RECIDIVE

Le diverse modalità d'insorgenza e la relativa incidenza delle recidive riportate in letteratura sono variabili (8-35%), si verificano nella maggior parte dei casi entro i primi 2 anni e dipendono strettamente dal tipo di terapia adottata (3, 8, 11, 81, 89).

Nelle casistiche chirurgiche, le varie forme di recidiva sono a carico principalmente di organi distanti: per Shimm (28) la loro incidenza varia tra l'11 ed il 15% del totale delle recidive, Mittal (60) riporta 5 recidive a distanza ma 1 soltanto nei pazienti sottoposti a gastrectomia, Valicenti (100) identifica una maggiore proporzione di recidive extra-addominali nel gruppo dei pazienti trattati con chirurgia e radioterapia.

In caso di pazienti non resecati, le recidive invece sono prevalentemente locoregionali: Maor (70) riporta 6 recidive addominali e 3 di tipo disseminato in 34 pazienti sottoposti a chemio- radioterapia combinata, senza resezione gastrica; per Valicenti (100) l'addome comprende la maggioranza delle recidive nei pazienti non sottoposti a gastrectomia (15 pazienti sui 34 trattati conservativamente).

CONCLUSIONI

Attualmente la chirurgia riveste un ruolo essenziale per una accurata stadiazione e tipizzazione istologica. Essa rappresenta quando possibile il trattamento iniziale e l'unico in caso di neoplasia localizzata alla mucosa e alla sottomucosa. Se una resezione completa non è possibile, trova indicazione l'impiego della RT adiuvante per favorire il controllo locale.

La CT è indicata nel caso di malattia diffusa o in seguito a resezione curativa nei pazienti caratterizzati da fattori prognostici negativi (in particolare l'alto grado di malignità).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lim FE, Hartmann AS, Tan EGC et al. *Factors in the prognosis of gastric lymphoma*. Cancer 39:1715, 1977.
- 2) Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF. *Lymphoma of the gastrointestinal tract. A study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease*. Cancer 42:693, 1978.
- 3) Dawson IMP, Cornes JS, Weingrad DN. *Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis*. Br J Surg 48:80, 1961.
- 4) Hermann R, Panahon AM, Barcos M et al. *Gastrointestinal involvement in no-Hodgkin's lymphoma*. Cancer 46:215, 1980.
- 5) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. *Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas*. Cancer 29:252, 1972.
- 6) Fleming ID, Mitschell S, Dilawari R. *The role of surgery in the management of gastric lymphoma*. Cancer 49:1135, 1982.
- 7) Brooks JJ, Enterline HT. *Primary gastric lymphoma. A clinicopathologic study of 58 cases with long-term follow up and literature review*. Cancer 51:701, 1983.
- 8) Dragosics P, Bauer P, Radaszkiewicz T. *Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective clinico-pathologic study of 150 cases*. Cancer 55:1060, 1985.
- 9) Mohri N. *Primary gastric non-Hodgkin's lymphomas in Japan*. Virchows Arch A Anat Pathol Istopathol 411:459, 1987.
- 10) Schmid U, Gloor U, Schildknecht O. *Das Maligne Nicht-Hodgkin-Lymphom des Magens*. Dtsch Med Wochenschr 105:1147, 1980.
- 11) Weingrad DN, Decosse JJ, Sherlock P et al. *Primary gastrointestinal lymphoma: a 30-year review*. Cancer 49:1258, 1982.
- 12) Otter R, Bieger R, Kluin PM et al. *Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry*. Br J Cancer 60:745, 1989.
- 13) d'Amore FA, Christensen BE, Brincker H et al. *Clinicopathologic features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin's lymphomas*. Eur J Cancer 27:1201, 1991.
- 14) Sherlock P. *The gastrointestinal manifestations and complications of malignant lymphoma*. Schweiz Med Wochenschr 110:1031, 1980.
- 15) Sandler RS. *Primary gastric lymphoma: a review*. Am J Gastroenterol 79:21, 1984.
- 16) Solidoro A, Salazar F, de la Flor J et al. *Endoscopic tissue diagnosis of gastric involvement in the staging of non-Hodgkin's lymphoma*. Cancer 48:1053, 1981.
- 17) Fischbach W, Ketel W, Kirchner T et al. *Malignant lymphomas of the upper gastrointestinal tract. Results of a prospective study in 103 patients*. Cancer 70:1075, 1992.
- 18) Zornoza J, Dodd GD. *Lymphoma of the gastrointestinal tract*. Semin Roentgenol 15:272, 1980.
- 19) Devesa SS, Fears T. *Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data*. Cancer Res 52:5432, 1992.
- 20) Rackner VL, Thirlby RC, Ryan JA. *Role of surgery in multimodality therapy for gastrointestinal lymphoma*. Am J Surg 161:570, 1991.
- 21) Hayes J, Dunn E. *Has the incidence of primary gastric lymphoma increased?* Cancer 63:2073, 1989.
- 22) Severson RK, Davis S. *Increasing incidence of primary gastric lymphoma*. Cancer 66:1283, 1990.
- 23) Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher URS et al. *Primary B-cell gastric lymphoma: a clinico-pathological study of 145 patients*. Gastroenterology 10:1159, 1991.
- 24) Sandler RS. *Has primary gastric lymphoma become more common?* J Clin Gastroenterol 6:101, 1984.
- 25) Bailey RL, Laws HL. *Lymphoma of the stomach*. Am Surg 55:665, 1989.
- 26) Orlando R III, Pastuszak W, Preissler PL et al. *Gastric lymphoma: A clinicopathological reappraisal*. Am J Surg 143:450, 1982.
- 27) Contreary K, Nance F, Becker WF. *Primary lymphoma of the gastrointestinal tract*. Ann Surg 191:593, 1980.
- 28) Shimm DS, Dosoretz E, Anderson T et al. *Primary Gastric Lymphoma. An analysis with emphasis on prognostic factors and radiation therapy*. Cancer 52:2044, 1983.
- 29) Johnsson A, Brun E, Akerman M, Cavallin-Stahl E. *Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma. A retrospective clinico-pathological study*. Acta Oncologica 31:525, 1992.
- 30) Taal BG, Burgers JMV, van Heerde P et al. *The clinical spectrum and treatment of primary non Hodgkin's lymphoma of the stomach*. Ann Oncol 4:839, 1993.
- 31) d'Amore FA, Brincker H, Gronbaek K et al. *Non Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: A population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation, features and prognosis*. J Clin Oncol 12(8):1673, 1994.
- 32) Hockey MS, Powell J, Crockert J, Fieldings JWL. *Primary gastric lymphoma*. Br J Surg 74:483, 1987.

- 33) Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A et al. *High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy*. Lancet 339:834, 1992.
- 34) Correa P, Fox J, Fontham E et al. *Helicobacter pylori and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in population with contrasting risks*. Cancer 66:2569, 1990.
- 35) Forman D, Sitas F, Newell DG et al. *Geographic association of Helicobacter pylori antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China*. Int J Cancer 46:608, 1990.
- 36) Hardell L. *Primary gastric lymphoma and occupational exposures*. Lancet 340:186, 1992.
- 37) Fagioli F, Rigolin GM, Cuneo A et al. *Primary gastric lymphoma: distribution and clinical relevance of different epidemiological factors*. Haematologica 79(3):213, 1994.
- 38) Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR et al. *Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma*. Lancet 338:1175, 1991.
- 39) Isaacson PG, Spencer J. *Is gastric lymphoma an infectious disease ?* Hum Pathol 24:567, 1993.
- 40) Genta RM, Hamner HW, Graham DY. *Gastric lymphoid follicles in Helicobacter pylori infection: Frequency, distribution and response to triple therapy*. Hum Pathol 24:577, 1993.
- 41) Isaacson PG, Wright DH. *Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue*. Cancer 53:2515, 1984.
- 42) Isaacson PG, Spencer J, Wright DH. *Classifying primary gut lymphomas*. Lancet i:1148, 1988.
- 43) Isaacson PG. *Gastrointestinal Lymphoma*. Hum Pathol 25:1020, 1994.
- 44) Cogliatti SB, Schmid U. *Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach. A review with special reference to the MALT concept*. Schweiz Med Wochenschr 124(40):1764, 1994.
- 45) Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L et al. *Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma*. N Engl J Med 330:1267, 1994.
- 46) Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC et al. *Regression of primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori*. Lancet 342:575, 1993.
- 47) Weber DM, Dimopoulos MA, Anandu DP et al. *Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for Helicobacter pylori*. Gastroenterology 107:1835, 1994.
- 48) Stolte M, Eidt S. *Healing gastric MALT lymphomas by eradicating H pylory ?* Lancet 342:568, 1993.
- 49) Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B et al. *Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection*. Lancet 345:1591, 1995.
- 50) Zaki M, Schubert M. *Helicobacter pylori and gastric lymphoma*. Gastroenterology 108:610, 1995.
- 51) Fischbach W, Bohm S. *Options in the Therapy of Gastric Lymphoma*. Endoscopy 25:531, 1993.
- 52) Takeshita K, Ashikawa T, Watanuki S et al. *Endoscopic and clinicopathologic features of primary gastric lymphoma*. Hepato-Gastroenterol 40:485, 1993.
- 53) Wotherspoon AC, Doglioni C, Isaacson PG. *Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): a multifocal disease*. Histopathology 20:29, 1992.
- 54) Chan JNK, Ng CS, Isaacson PG. *Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach*. Am J Pathol 136:1153, 1990.
- 55) Pescatore P, Heine M, Manegold BC. *Cure of gastric lymphoma with antibiotics*. Gastroenterology 109:334, 1995.
- 56) Shutze WP, Halpern NB. *Gastric lymphoma*. Surg Gyn Obstet 172:33, 1991.
- 57) Roukos DH, Hottenrott C, Encke A et al. *Primary gastric lymphomas: a clinicopathologic study with literature review*. Surg Oncol 3:115, 1994.
- 58) Frazee RC, Roberts J. *Gastric Lymphoma Treatment: Medical versus Surgical*. Surg Clin North Am 72(2):423, 1992.
- 59) Bozzetti F, Audisio A, Giardini R, Gennari L. *Role of surgery in patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: an old problem revisited*. Br J Surg 80:1101, 1993.
- 60) Mittal B, Wassermann TH, Griffith RC. *Non-Hodgkin's lymphoma of the stomach*. Am J Gastroenterol 78:780, 1983.
- 61) Adkins RB Jr, Scott HW Jr, Sawyers JL. *Gastrointestinal lymphoma and sarcoma. A case of aggressive search and destroy*. Ann Surg 205:625, 1987.
- 62) Fork FT, Ekberg D, Maglund U. *Radiology in primary gastric lymphoma*. Acta Radiol Diag 25:481, 1984.
- 63) Thorling K. *Gastric lymphomas. Clinical features, treatment and prognosis*. Acta Radiol Oncol 23, 1984.
- 64) Caletti G, Barbara L. *Gastric Lymphoma: Difficult to Diagnose, Difficult to Stage ?* Endoscopy 25:528, 1993.
- 65) Sato T, Sakai Y, Ishiguro S, Furukawa H. *Radiologic manifestations of early gastric lymphoma*. AJR 146:513, 1986.
- 66) Jung SS, Wieman TJ, Lindberg RD. *Primary gastric lymphoma and pseudolymphoma*. Am Surg 54:594, 1988.
- 67) Economopoulos T, Alexopoulos C, Stathakis N et al. *Primary gastric lymphoma: the experience of a general hospital*. Br J Cancer 52:392, 1985.
- 68) Fork FT, Haglund M, Hogstrom H et al. *Primary gastric lymphoma versus gastric cancer. An endoscopic and radiographic study of differential diagnostic possibilities*. Endoscopy 17:5, 1985.
- 69) Gobbi PG, Dionigi P, Barbieri F et al. *The role of surgery in the multimodal treatment of Non-Hodgkin's lymphomas: a report of 76 cases and review of the literature*. Cancer 65:2528, 1990.
- 70) Maor MH, Velasquez WS, Fuller LM, Silvermintz KB. *Stomach conservation in stage IE and IIE gastric non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol 8:266, 1990.
- 71) Seifert E, Schulte F, Weismuller J et al. *Endoscopic and Bioptic Diagnosis of Malignant Non-Hodgkin's Lymphoma of the stomach*. Endoscopy 25:497, 1993.

- 72) Weston AP, Campbell DR, McGregor DH, Cherian R. *Endoscopic and Histologic Resolution of Gastric Pseudolymphoma (Reactive Lymphoid Hyperplasia) Following Treatment with Bismuth and Oral Antibiotics*. Dig Dis Sci 39(12):2567, 1994.
- 73) Spinelli P, Gullo CL, Pizzetti P. *Endoscopic diagnosis of gastric lymphomas*. Endoscopy 12:211, 1980.
- 74) Fuller LM, Maor MH, Kong JS et al. *Extranodal lymphomas of the stomach and head and neck*. In: Ford RJ, Fuller LM, Hagemester FB (eds.), Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin Lymphomas. New Perspectives in Immunopathology, Diagnosis and Treatment. New York: Raven Press, p.341, 1984.
- 75) Swaroop VS, Mohandas KM, Swaroop WD et al. *Comparative endoscopic study of primary gastric lymphoma vs. gastric carcinoma*. J Surg Oncol 56(2):94, 1994.
- 76) Stolte M, Eidt S. *The diagnosis of early gastric lymphoma*. Z Gastroenterol 29:6, 1991.
- 77) Mentzer SS, Osteen RT, Rosenthal DS et al. *Surgical therapy of localized abdominal non-Hodgkin's lymphoma*. Surgery 103:609, 1988.
- 78) Burgers JMV, Taal BG, van Heerde P et al. *Treatment results of primary stage I and II non-Hodgkins lymphomas of the stomach*. Radiother Oncol 11:319, 1988.
- 79) Jones RE, Willis S, Innes DJ, Wanebo HJ. *Primary gastric lymphoma: problems in staging and management*. Am J Surg 155:118, 1988.
- 80) Azab MB, Henry-Amar M, Rougier P et al. *Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma*. Cancer 64:1208, 1989.
- 81) Shiu M, Nisce LZ, Pinna A et al. *Recent results of multimodal therapy of gastric lymphoma*. Cancer 58:1389, 1986.
- 82) Tio TL, den Hartog Jager FCA, Tytgat GNJ. *Endoscopic ultrasonography of non-Hodgkin's lymphoma of the stomach*. Gastroenterology 91:401, 1986.
- 83) Fujishima H, Misawa T, Maruoka A et al. *Staging and follow up of primary gastric lymphoma by endoscopic ultrasonography*. Am J Gastroenterol 86:719, 1991.
- 84) Bolondi L, Casanova P, Caletti GC et al. *Primary gastric lymphoma versus gastric carcinoma: endoscopic US evaluation*. Radiology 165:821, 1987.
- 85) Caletti GC, Ferrari A, Brocchi E, Barbara L. *Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma*. Surgery 113:14, 1993.
- 86) Schuder G, Hildebrandt U, Kreißler-Haag D et al. *Role of Endosonography in the Surgical Management of Non-Hodgkin's Lymphoma of the Stomach*. Endoscopy 25:509, 1993.
- 87) Taal BG, den Hartog-Jager FCA, Tijtgat GNJ. *The endoscopic spectrum of primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach*. Endoscopy 19:190, 1987.
- 88) Palazzo L, Roseau G, Ruskone-Fourmestreaux A et al. *Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma*. Endoscopy 25:502, 1993.
- 89) Cucchiara G. *Il linfoma gastrico*. In: Santoro E, Garofalo A, Scutari F (eds.), Il cancro dello stomaco negli ospedali italiani, vol. II. Roma: Edizione Scientifica Romana, p.311, 1989.
- 90) Calvert R, Randerson J, Evans P et al. *Genetic abnormalities during transition from Helicobacter pylori-associated gastritis to low-grade MALToma*. Lancet 345:26, 1995.
- 91) Isaacson PG, Spencer J. *Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue*. Histopathology 11:445, 1987.
- 92) Isaacson PG. *Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)*. Histopathology 16:617, 1990.
- 93) The Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. NCI sponsored study of classification of N.H.L.: *Summary and description of a working formulation for clinical usage*. Cancer 49:2112, 1982.
- 94) Carbone PP, Kaplan HS. *Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification*. Cancer Res 31:1860, 1971.
- 95) Mushoff K. *Klinische Stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphoma*. Strahlentherapie 153:218, 1977.
- 96) Shimodaira M, Tsukamoto Y, Niwa Y et al. *A proposed Staging System for Primary Gastric Lymphoma*. Cancer 73:2709, 1994.
- 97) Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. *Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis*. Gastroenterology 102:1628, 1992.
- 98) Dworkin B, Lightdale CJ, Weingrad DN et al. *Primary gastric lymphoma. A review of 50 cases*. Dig Dis Sci 27:986, 1982.
- 99) Sheridan WP, Medley G, Brodie GN. *Non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: a prospective pilot study of surgery plus chemotherapy in early and advanced disease*. J Clin Oncol 3:495, 1985.
- 100) Valicenti RK, Wasserman TH, Kucik NA. *Analysis of prognostic factors in localized gastric lymphoma: the importance of bulk of disease*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:591, 1993.
- 101) Aozasa K, Ueda T, Kurata A et al. *Prognostic value of histologic and clinical factors in 56 patients with gastrointestinal lymphomas*. Cancer 61:309, 1988.
- 102) Joseph JL, Lattes R. *Gastric lymphosarcoma: Clinicopathologic analysis of 71 cases and its relation to disseminated lymphosarcoma*. Am J clin Pathol 45:653, 1966.
- 103) Rosen CB, Heerden JA, Martin JK et al. *Is an aggressive surgical approach to the patient with gastric lymphoma wanted ?* Ann Surg 205:634, 1987.
- 104) Baldissera A, Perini P, Barbioeri E et al. *Combined treatment of stage I and II gastric lymphoma*. Radiol Med (Torino) 89(5):702, 1995.
- 105) Maor MH, Maddux B, Osborne BM et al. *Stages IE and IIE non-Hodgkin's lymphomas of the stomach: comparison of treatment modalities*. Cancer 54:2330, 1984.

- 106) Eidt, S, Stolte M, Fischer R. *Factors influencing lymph node infiltration in primary gastric malignant lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue*. Pathol Res Pract 190:1077, 1994.
- 107) Steward WP, Harris M, Wagstaff J et al. *A prospective study of the treatment of high-grade histology non-Hodgkin's lymphoma involving the gastrointestinal tract*. Eur J Cancer Clin Oncol 21:1195, 1985.
- 108) Filippa DA, Lieberman PH, Weingrad DN et al. *Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. Analysis of prognostic factors with emphasis on histological type*. Am J Surg Pathol 7:363, 1983.
- 109) Durr ED, Bonner JA, Strickler JG et al. *Management of stage IE primary gastric lymphoma*. Acta Haematol 94(2):59, 1995.
- 110) Taal BG, den Hartog Jager FCA, Burgers JMV, et al. *Primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: changing aspects and therapeutic choices*. Eur J Cancer Clin Oncol 25:439, 1989.
- 111) Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC, Chua T. *Curability of gastrointestinal lymphoma with combined surgery and radiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:3, 1983.
- 112) Paulson S, Sheenan RG, Store MJ, Frenkel EP. *Large cell lymphomas of the stomach: improved prognosis with resection of all intrinsic gastrointestinal disease*. J Clin Oncol 1:263, 1983.
- 113) Talamonti MS, Dawes LG, Joehl RJ et al. *Gastrointestinal lymphoma - A case of primary surgical resection*. Arch Surg 125:972, 1990.
- 114) Ohana H, Okano A, Matsushita M et al. *Prognostic factors and the significance of gastrectomy in gastric lymphoma*. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi 91(3):241, 1994.
- 115) Walker K, Frazee R, Roberts J. *Treatment of gastric lymphoma*. Am Surg 58:409, 1992.
- 116) Shiu MH, Karas M, Nisce L et al. *Management of primary gastric lymphoma*. Ann Surg 195:196, 1982.
- 117) List AF, Greer JP, Cousar JC et al. *Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: an analysis of clinical and pathological features affecting outcome*. J Clin Oncol 6:1125, 1988.
- 118) Villar VH, Wong R, Paz B et al. *Immunophenotyping in the management of gastric lymphoma*. Am J Surg 161:171, 1991.
- 119) Seifert E, Schulte F, Stolte M. *Long-term results of treatment of malignant non-Hodgkin's lymphoma of the stomach*. Zeitschr Gastroenterol 30:505, 1992.
- 120) Hande KR, Fisher RI, De Vita VT et al. *Diffuse histiocytic lymphoma involving the gastrointestinal tract*. Cancer 41:1984, 1978.
- 121) Liang R, Todd D, Chan TK et al. *Gastrointestinal lymphoma in Chinese: a retrospective analysis*. Hematol Oncol 5:15, 1987.
- 122) Bartlett DL, Karpeh MS Jr, Filippa DA, Brennan MF. *Long-Term Follow-Up After Curative Surgery for Early Gastric Lymphoma*. Ann Surg 223(1):53, 1996.
- 123) Rigacci L, Bellesi G, Alterini R et al. *Combined surgery and chemotherapy in primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective study in sixty-six patients*. Leuk Lymphoma 14:483, 1994.
- 124) Norton L, Simon R. *Tumor size sensitivity to therapy and design of treatment schedules*. Cancer Treat Rep 61:1307, 1977.
- 125) Romaguera JE, Velasquez WS, Silvermintz KB et al. *Surgical debulking is associated with improved survival in stage I-II diffuse large cell lymphoma*. Cancer 66:267, 1990.
- 126) Ichiyoshi Y, Toda T, Nagasaki S et al. *Surgical Approaches in Primary Gastric Lymphoma and Carcinoma*. Int Surg 78:103, 1993.
- 127) Solidoro A, Payet C, Sanchez-Lithon J, Montalbetti JA. *Gastric lymphomas: chemotherapy as a primary treatment*. Semin Surg Oncol 6:218, 1990.
- 128) Sonnen R, Calvrezos A, Grimm HA, Kuse R. *Combined conservative treatment of localized stomach lymphoma*. Dtsch Med Wochenschr 119(24):863, 1994.
- 129) Ben-Yosef R, Hoppe RT. *Treatment of early-stage gastric lymphoma*. J Surg Oncol 57:78, 1994.
- 130) Tanaka Y, Takao T, Watanabe H et al. *Early Stage Gastric Lymphoma: Is Operation Essential ?* World J Surg 18:896, 1994.
- 131) Cabanillas F. *To CHOP or not to CHOP... is that the question ?* Ann Oncol 3:183, 1992.
- 132) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg ST et al. *Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced Non-Hodgkin's Lymphoma*. New Engl J Med 328:1002, 1993.

PARTE SESTA

TRATTAMENTI INTEGRATI

CAPITOLO 30

CHEMIOTERAPIA

Nonostante negli ultimi 40 anni sia stata osservata una progressiva diminuzione sia dell'incidenza che della mortalità per cancro dello stomaco, tale neoplasia rappresenta la settima causa di morte per tumore negli Stati Uniti, ove, nel 1995, sono previsti 22.800 nuovi casi e 14.700 decessi (1). Il carcinoma gastrico continua ad essere, invece, la prima causa di morte per neoplasia in Costa Rica, Cile e Giappone (1), mentre in Italia costituisce la terza più comune causa di morte per cancro, con 13.700 decessi nel 1990 (2).

Il trattamento del carcinoma gastrico è tuttora una sfida di difficile soluzione. Nonostante i progressi conseguiti nella diagnosi precoce, solo in circa il 50% dei pazienti la malattia appare resecabile al momento della diagnosi e solo in circa 1/3 dei casi l'intervento può essere considerato radicale (3). In questi ultimi casi la sopravvivenza a 5 anni è del 30-40% (4,5). La sopravvivenza a 5 anni dopo chirurgia di casi non selezionati di carcinoma gastrico è di circa il 10% (6), mentre allorché la malattia non è resecabile la sopravvivenza mediana è di solo 4-6 mesi (3). Per questi motivi, sono state oggetto di intensa ricerca altre modalità terapeutiche, soprattutto la chemioterapia sistemica. Oggi il carcinoma gastrico può essere considerato come il tumore più sensibile alla chemioterapia fra tutti gli adenocarcinomi dell'apparato gastrointestinale (3, 7).

Nella trattazione che segue, la terapia medica del carcinoma gastrico sarà suddivisa in chemioterapia della fase avanzata, chemioterapia adiuvante e chemioterapia neoadiuvante.

CHEMIOTERAPIA DELLA FASE AVANZATA

L'oncologo medico ha avuto a disposizione solo pochi farmaci attivi nel carcinoma gastrico (Tabella 1). Il fluorouracile (FU) rappresenta l'agente singolo più ampiamente studiato. Esso è stato impiegato secondo una grande varietà di dosi e modalità di somministrazione, con percentuali di risposta molto variabili fra di loro. Complessivamente, risposte oggettive sono riportate nel 20% dei casi, con una durata della risposta di circa 4 mesi (3).

Tabella 1 - Agenti singoli nel carcinoma gastrico in fase avanzata.

<i>Farmaco</i>	<i>N. pazienti</i>	<i>Risposta oggettiva %</i>
Fluorouracile	490	20
Mitomicina C	211	30
Adriamicina	141	19
Epirubicina	84	18
Cisplatino	139	19
BCNU	33	18
Triazinato	26	15

Idrossiurea	31	19
Etoposide	25	12
Taxotere	33	24

Per le abbreviazioni vedi testo

Anche la mitomicina C (MMC) è stata ampiamente studiata, soprattutto in Giappone. La tossicità dose-limitante è una piastrinopenia cumulativa. Impiegata ad alte dosi intermittenti (15-20 mg/m² e.v. ogni 6 settimane) è risultata efficace nel 30%, circa, dei casi (3).

Tra le cloroetilnitrosouree, il BCNU rappresenta l'unica sostanza dotata di una ben documentata attività nel carcinoma gastrico. Esso è stato soprattutto studiato alla Majo Clinic, dove sono state osservate 6 risposte in 33 pazienti (18%) con una durata mediana di 4 mesi (8). Il metil-CCNU, sebbene sia stato incorporato in numerosi regimi di combinazione di farmaci, risulta meno efficace.

L'adriamicina (ADR) è stata l'antraciclina maggiormente utilizzata, mostrando una percentuale di risposta di circa il 20%. Risultati simili si sono ottenuti col suo derivato, meno cardiotossico, epirubicina (EPI) (3).

Il cisplatino (DDP) ha dimostrato di possedere attività terapeutica simile a quella riportata con il FU, la MMC e le antracicline (3, 7). Il farmaco, però, è nefrotossico e può produrre emesi marcata. Il suo analogo meno tossico, carboplatino, non ha mostrato attività nel carcinoma gastrico (9).

Promettente sembra essere il docetaxel (taxotere). Recentemente, in uno studio condotto dall'European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC), una risposta parziale è stata osservata in 8/33 pazienti, con una durata mediana di 7,5 mesi (10).

Complessivamente, gli agenti singoli efficaci nel carcinoma gastrico hanno prodotto risposte oggettive nel 18-30% dei casi, ma quasi sempre si è trattato di risposte parziali (RP) e di breve durata (3-5 mesi), senza impatto sulla sopravvivenza e, pertanto, di scarso beneficio per il paziente (3, 7).

Al fine di migliorare i risultati, soprattutto di ottenere un aumento della percentuale globale di risposte e della qualità delle risposte, nonché un miglioramento della sopravvivenza, il primo passo è stato quello di ricorrere alla chemioterapia di combinazione (Tabella 2). In vari studi, l'associazione di due farmaci non ha consentito di ottenere risultati diversi da quelli ottenibili con gli stessi farmaci usati singolarmente. Le risposte complete (RC) son state praticamente assenti, le risposte globali sono risultate intorno al 20% senza incidere sulla sopravvivenza mediana. Era opinione comune, tuttavia, che il binomio FU + ADR (FA) dovesse costituire la base su cui costruire associazioni farmacologiche più complesse e potenzialmente più efficaci ed a questo comune denominatore furono, pertanto, aggiunti uno o più farmaci. Ne risultarono numerose combinazioni, le più note delle quali sono tre.

Tabella 2 - Regimi di uso più frequente nel carcinoma gastrico in fase avanzata.

<i>Regime</i>	<i>N. Pazienti</i>	<i>RC %</i>	<i>RC+RP %</i>	<i>Sopravvivenza Mediana Mesi</i>
FAM	505	2	31	6
FAB	194	4	41	6-7
FAP	254	6	36	6-12
ELF	134	6	37	7-11
PELF	85	4	43	8
FAMTX	409	9	39	5-11
EAP	493	9	41	6-10
FEP	130	12	41	8-9
ECF	128	12	71	8

Per le abbreviazioni vedi testo

Il regime FAM (aggiunta di MMC a FA) è stato il primo ad essere riportato in letteratura come un passo in avanti nella chemioterapia del carcinoma gastrico in fase avanzata. Infatti, MacDonald et al. (11) riportarono il 42% di risposte oggettive in 62 pazienti. Tuttavia, questi risultati non sono stati confermati da altri autori che hanno utilizzato lo stesso schema. Complessivamente, si osserva di certo un aumento delle percentuali globali di risposte (31%) ed un lieve miglioramento della sopravvivenza mediana (circa 6 mesi), ma le RC permangono basse: su 505 pazienti trattati con FAM, solo nel 2% si è avuta una RC (3, 7).

Altri gruppi di studio hanno associato a FA il metil-CCNU (FAMe). Le RC sono state relativamente alte (11-14%), ma è da considerare che elevato era il numero dei pazienti con caratteristiche prognostiche favorevoli ed il tumore primitivo era stato resecato prima della chemioterapia in oltre il 40% dei casi. Inoltre, in alcuni studi una riduzione del fegato valutata palpatoriamente è stata interpretata come remissione (3, 7).

La terza associazione è consistita nell'aggiunta al binomio FA del BCNU (FAB), una nitrosurea preferita alle altre perché singolarmente più attiva e perché è l'unica a poter essere somministrata e.v., fatto importante in pazienti che per disturbi gastrici spesso non sono in grado di assumere per bocca un farmaco peraltro emetizzante. Il regime FAB è stato utilizzato in 4 studi, due dei quali randomizzati. Sono stati trattati, complessivamente, 194 pazienti. La percentuale globale di risposte è risultata del 41% con una sopravvivenza mediana di 7 mesi che non è dissimile da quella riportata col FAM (3, 7).

Globalmente, la chemioterapia di combinazione è apparsa superiore agli agenti singoli in termini di percentuale di risposte globali (circa 40%). Ciò, tuttavia, è da mettersi in relazione soprattutto all'aumento del numero delle RP, considerato che la percentuale di RC non è risultata superiore al 5%. Non era prevedibile, pertanto, che questi risultati portassero ad un miglioramento della sopravvivenza, anche se un modesto progresso era stato conseguito: dai 4 mesi della malattia non trattata a 6-7 mesi.

Ulteriori tentativi per migliorare questi risultati di certo non soddisfacenti sono stati condotti seguendo varie linee di ricerca. Alcuni gruppi di studio hanno mirato a modificare il FAM. L'intensificazione della dose di ogni singolo componente accorciando gli intervalli tra le singole somministrazioni (FAM2) non è risultata più efficace del FAM originale. Varianti del FAM, ottenute modificando le dosi e i tempi di somministrazione dei singoli agenti, hanno prodotto complessivamente risposte oggettive nel 26% dei casi con una durata della risposta di 5-9 mesi (7). Nessun miglioramento è stato ottenuto anche somministrando i singoli componenti in maniera sequenziale o alternando FAB-FAM (7).

Nuovi sviluppi nel trattamento del carcinoma gastrico in fase avanzata hanno fatto seguito alla dimostrazione dell'attività di vari altri farmaci, quali l'EPI, il DDP e l'etoposide (VP-16), e all'utilizzazione in clinica di regimi terapeutici miranti a modulare biochimicamente l'azione del FU con acido folinico (AF) o methotrexate (MTX).

Con l'aggiunta di DDP a FA (FAP), usando dosi e schedule diverse, è stata ottenuta complessivamente una risposta nel 36% dei 254 pazienti trattati, con una durata mediana della risposta di 6 mesi e una sopravvivenza mediana di 6-12 mesi (3).

In due studi, effettuati presso l'Istituto Regina Elena, è stato valutato se la sostituzione in regimi di uso comune dell'ADR con l'EPI potesse migliorarne l'indice terapeutico. Nel primo studio (12), lo schema FEB (sostituzione di ADR con EPI nel regime FAB) ha mostrato il 42% di risposte oggettive in 45 pazienti valutabili. La durata della risposta è stata di 13 mesi e la sopravvivenza mediana di 9,2 mesi. Nel secondo studio (13), la sostituzione dell'ADR con EPI nello schema FAP ha prodotto risposte oggettive nel 47% dei 60 pazienti valutabili con una durata mediana della risposta di 8 mesi ed una sopravvivenza mediana di 9 mesi. Complessivamente, i vari studi che hanno utilizzato l'EPI non hanno mostrato un miglioramento dei risultati, ma sicuramente una minore tossicità rispetto agli schemi con ADR.

Un'elevata percentuale di risposte è stata riportata inizialmente da Machover et al. (14) modulando l'azione del FU con alte dosi di acido folinico. Studi successivi non hanno confermato tali risultati e non sembra che tale associazione possa apportare un contributo significativo nella terapia del cancro dello stomaco. Di fatto, l'AF potenzia un farmaco che di per sé è scarsamente efficace in questa neoplasia. Per tale motivo, si è cercato di modulare l'azione di FU incorporato in schemi di polichemioterapia. I risultati relativi alle associazioni FAM-AF, FAP-AF e PELF (platino, EPI, leucovorin e FU) sembrerebbero incoraggianti per la tendenza ad una più elevata percentuale di risposte. Lo schema ELF (etoposide, leucovorin, FU) è stato quello maggiormente utilizzato. In 134 pazienti sono state osservate 49 risposte oggettive e la durata mediana della sopravvivenza è stata di 9 mesi (15, 16, 17). L'introduzione nello schema ELF del DDP non ha comportato un miglioramento dei risultati, ma solo un

incremento della tossicità. Infatti, si è avuta una risposta nel 36% dei 75 pazienti trattati (18, 19). In un recente studio randomizzato, 85 pazienti sono stati trattati col regime PELF e 52 pazienti con FAM. La percentuale di risposte oggettive (43% vs 15%) è stata significativamente superiore nel braccio PELF, ma la durata della risposta (10,2 mesi vs 10,7 mesi) e la durata della sopravvivenza (8,1 mesi vs 5,6 mesi) non sono risultate significativamente differenti (20).

L'approccio MTX/FU sequenziale è stato seguito in alcuni studi pilota, ma il regime oggetto di maggiore attenzione è stato il FAMTX (FU + ADR + MTX con leucovorin rescue). Sono stati complessivamente trattati in vari studi 409 pazienti e le risposte oggettive sono state intorno al 40% (9% di RC) con una durata mediana della sopravvivenza di 5-11 mesi (3, 17). In uno studio randomizzato, effettuato dall'EORTC, il FAMTX è stato confrontato col regime fino ad allora ritenuto standard, il FAM. Sono entrati nello studio 79 pazienti con malattia misurabile o valutabile nel braccio FAM e 81 pazienti nel braccio FAMTX. La percentuale di risposte oggettive (41% vs 9%) e la sopravvivenza mediana (10 mesi vs 7 mesi) sono state significativamente superiori nel braccio FAMTX (21).

Un'altra linea di ricerca è stata quella di sviluppare associazioni non basate sul FU. Molto noto è il regime EAP (etoposide, ADR, platino) che in uno studio tedesco su 145 pazienti ha prodotto una risposta globale del 57% con 15% di RC ed una sopravvivenza mediana di 10 mesi (15). Tuttavia, questi dati non sono stati confermati da altri autori e in complessivi 493 pazienti sono state osservate 200 risposte oggettive (41%) con un 9% di RC (22). Kelsen et al. (23), in uno studio randomizzato, hanno confrontato l'attività e la tossicità del FAMTX e dell'EAP, i due regimi che sembravano più efficaci. Lo studio è stato interrotto dopo la valutazione dei primi 60 pazienti, perchè sono state osservate 4 morti tossiche fra i 30 pazienti entrati nel braccio EAP. Non è stata osservata differenza nelle risposte oggettive e nella sopravvivenza.

Molto incoraggianti sono apparsi i risultati ottenuti da Findlay et al. (24) che hanno utilizzato il regime ECF (EPI, cisplatino, FU). La caratteristica dello schema consiste nell'uso del FU per infusione continua alla dose di 200 mg/m²/die per 21 settimane consecutive. In 128 pazienti valutabili sono state osservate 15 RC (12%) e 76 RP (59%), ma la maggior percentuale di risposte non si è tradotta in un aumento della sopravvivenza globale che è stata di 8 mesi, come comunemente si osserva con altri regimi terapeutici.

L'associazione di chemioterapia e modificatori della risposta biologica, efficace in altre neoplasie, non si è rivelata di particolare utilità nel trattamento del carcinoma gastrico in fase avanzata. Infatti, in alcuni studi di fase II, è stato dimostrato un lieve aumento della percentuale di risposta ma non della durata della sopravvivenza rispetto a quanto atteso con la sola chemioterapia (25, 26, 27).

Interessanti appaiono i risultati di due studi in cui pazienti affetti da carcinoma gastrico metastatizzato venivano randomizzati a ricevere un trattamento chemioterapico o solo una terapia di supporto. Nel primo studio è stato somministrato il FAMTX modificato (28), nel secondo il FEMTX (29). Entrambi hanno mostrato che la sopravvivenza globale era statisticamente superiore nei pazienti trattati con la chemioterapia rispetto a quelli che avevano ricevuto la sola terapia di supporto.

Un problema di difficile soluzione per l'oncologo medico è la farmacoresistenza che anche nel carcinoma gastrico ha importanza rilevante. Una delle modalità per cercare di superare la resistenza consiste nell'intensificare le dosi dei farmaci somministrati. Recentemente, in uno studio di fase II, il regime PELF somministrato settimanalmente associato a fattori di crescita, ha prodotto in 34 pazienti valutabili, affetti da carcinoma gastrico in fase avanzata, 5 RC (15%) e 20 RP (58%). La durata mediana della sopravvivenza è stata di 12 mesi (30). In un altro studio, la somministrazione settimanale di AF e FU ad alte dosi insieme a DDP ogni due settimane ha mostrato il 66% di risposte oggettive in 30 pazienti valutabili. La durata mediana della risposta è stata di 11 mesi e la sopravvivenza globale 14 mesi. L'aggiunta dell'EPI non ha modificato i risultati ma solo aumentato la tossicità del trattamento (31). Questi risultati incoraggianti dovranno essere confermati in casistiche di pazienti più ampie e in studi randomizzati.

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

La chirurgia è in grado di guarire solo una piccola quota dei pazienti affetti da carcinoma gastrico. Le cause degli insuccessi chirurgici sono dovute alla combinazione di recidive locali e metastasi a distanza (32).

Gunderson e Sosin (33), in 107 pazienti sottoposti a laparotomie di seconda istanza singole o multiple dopo intervento chirurgico "curativo" per carcinoma gastrico, hanno analizzato l'incidenza e le sedi di recidiva della

malattia. La neoplasia è recidivata in 86 pazienti (80,4%), localizzandosi in sedi singole in circa il 38% di essi. L'estensione dell'intervento chirurgico ha avuto un effetto irrilevante sia sull'incidenza che sul tipo di recidiva.

Le metastasi a distanza, più comunemente a carico del fegato, sono state rare (6,1%) come unica sede di recidiva, più frequenti (29,3%) in associazione a localizzazioni in altre sedi. Recidive loco-regionali sono state osservate nel 29,3% dei casi (53,7% se si includono le recidive peritoneali localizzate) come unica manifestazione, nell'87,8% dei casi in associazione ad altre sedi di recidiva. Le recidive peritoneali solo di rado hanno rappresentato l'unica sede di recidiva; in circa il 50% dei casi sono state localizzate e, allorchè diffuse, quasi sempre si sono associate a massive recidive loco-regionali. Queste ultime sono state osservate soprattutto a carico dei linfonodi e di organi o strutture del letto gastrico, in minor numero a carico di anastomosi, stomaco residuo e/o moncone duodenale. Simili modalità di recidiva sono anche riportate in alcune serie autoptiche di pazienti (6, 34). Risulta, pertanto, evidente che l'uso di procedure chirurgiche radicali, anche in associazione ad estesa dissezione linfonodale, nella maggior parte dei casi non è in grado di prevenire la comparsa successiva di recidive della malattia. La prognosi del carcinoma dello stomaco dipende essenzialmente dal grado di penetrazione della parete gastrica da parte della neoplasia (35, 36). Contrariamente al carcinoma del grosso intestino che, per l'assenza di vasi linfatici a livello della mucosa coloretale, non può dare metastasi linfonodali fino a che non è penetrato nella lamina sottomucosa, per il carcinoma gastrico tale eventualità può verificarsi anche allo stadio intramucoso, per la ricca rete di linfatici posseduta dalla mucosa gastrica (37). Se, pertanto, la precocità della diagnosi può aumentare notevolmente i successi della terapia chirurgica, altamente improbabile appare la rimozione chirurgica completa di ogni "microfocus" neoplastico allorchè la neoplasia, per avere completamente penetrato la parete gastrica, ha avuto elevate probabilità di diffondersi a distanza o di interessare i numerosi organi e le strutture adiacenti allo stomaco. Escludendo, quindi, i pazienti con neoplasia localizzata alla mucosa e alla sottomucosa, per i quali è riportata una sopravvivenza a 5 e a 10 anni superiore al 90% (3, 7), tutti gli altri pazienti possono giovare di terapie loco-regionali e/o sistemiche aggiuntive all'intervento chirurgico.

Nella Tabella 3 sono riportati i risultati degli studi randomizzati di chemioterapia adiuvante, condotti in Nord America ed in Europa. Nei primi studi, agenti singoli o associazioni farmacologiche varie non sono stati in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza dei pazienti trattati.

Tabella 3 - Terapia adiuvante del carcinoma gastrico: studi nordamericani ed europei.

<i>Autore (Ref.)</i>	<i>Regime</i>	<i>N° di pazienti</i>	<i>Significatività statistica</i>
Serlin (39), 1969	FUDR	110	No
	Controllo	129	
Dixon (38), 1971	Thio-TEPA	135	No
	Controllo	142	
Estape (40), 1991	Mitomicina C	33	Si (p < .025)
	Controllo	37	
GITSG (41), 1982	FU/MeCCNU	71	Si (p < .03)
	Controllo	71	
Higgins (42), 1983	FU/MeCCNU	66	No
	Controllo	68	
Engstrom (43), 1985	FU/MeCCNU	91	No
	Controllo	89	
IGITSG (44), 1988	FU/MeCCNU	75	No
	FU/MeCCNU/LEV	69	
	Controllo	69	
Schlag (45), 1987	FU/BCNU	49	No

	Controllo	54	
Estrada (46), 1988	FAMe	31	No
	Controllo	35	
Coombes (48), 1990	FAM	133	No
	Controllo	148	
EORTC (50), 1995	FAM2	155	No
	Controllo	159	
Hugier (51), 1980	FU/VLB/CTX	27	No
	Controllo	26	
Krook (52), 1991	FU/ADR	61	No
Allum (53), 1989	Controllo	64	
	FU/MMC	27	No
	FU/MMC/poi FU/ CTX/VCR/MTX	25	
	Controllo	22	
Jakesz (54), 1988	FU/ara-C/MMC/ con o senza OK-432	53	No
	Controllo	34	
Carrato (55), 1995	MMC/tegafur+uracile	69	No
	Controllo	75	
Jakesz (57), 1990	CDDP i.p.	33	No
	Controllo	34	

Per le abbreviazioni vedi testo

Dopo gli incoraggianti risultati ottenuti da McDonald con la combinazione di FU, ADR e MMC (FAM) nella malattia in fase avanzata (11), sono stati pubblicati almeno tre lavori con la combinazione FAM (47, 48, 49) somministrata dopo l'intervento chirurgico, ma non è stato dimostrato un vantaggio per la chemioterapia rispetto alla sola chirurgia. Nell'esperienza di Coombes (48), l'analisi dei sottogruppi ha evidenziato un vantaggio per i pazienti T3-T4 in termini di sopravvivenza, che non raggiunge però la significatività statistica, nel braccio con chemioterapia.

In uno studio dell'EORTC (50), il FAM2 non ha prodotto nei 155 pazienti trattati con chemioterapia alcun vantaggio nella sopravvivenza rispetto ai 159 pazienti trattati solo chirurgicamente. Tuttavia, è da segnalare che nel gruppo di pazienti chemiotrattato il tempo alla progressione è stato significativamente ritardato ($p = 0.02$).

I risultati non sono migliorati utilizzando altri regimi terapeutici basati sul FU. Infatti, né la combinazione di FU, vinblastina e ciclofosfamide (CTX), né l'associazione FU + ADR hanno prodotto un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ai pazienti non trattati (51, 52). Simili risultati negativi sono stati riportati dal British Stomach Cancer Group con l'associazione FU + MMC da sola o dopo un ciclo di induzione con FU, CTX, vincristina (VCR) e MTX (53).

In seguito ai risultati positivi ottenuti da autori giapponesi, nella malattia in fase avanzata, con la combinazione di FU, ara C e MMC con o senza l'immunostimolante OK-432, Jakesz et al. (54) hanno impiegato tale regime dopo resezione gastrica curativa. Sebbene non sia stato osservato un beneficio nella sopravvivenza globale, il sottogruppo di pazienti con tipo istologico intestinale ha avuto un tale beneficio dal trattamento. Ciò, tuttavia, è di difficile interpretazione a causa del piccolo numero di pazienti entrati nello studio. Carrato et al. (55) hanno utilizzato, in uno studio randomizzato di fase III, l'associazione di MMC con tegafur + uracile che è anch'essa comunemente impiegata in Giappone. Iniziando la terapia una settimana dopo l'intervento chirurgico,

dopo un follow-up mediano di tre anni non è stata evidenziata una differenza significativa, sia per l'intervallo libero da malattia sia per la sopravvivenza, fra il gruppo di pazienti trattati e il gruppo di controllo.

Il fatto che le recidive locali e peritoneali costituiscono un fattore importante per la progressione della malattia, mentre le metastasi a distanza sono meno frequenti ed in genere tardive (7), ha spinto alcuni ricercatori ad utilizzare la chemioterapia per via intraperitoneale (i.p.) dopo l'intervento chirurgico. Dopo i risultati positivi ottenuti in 35 pazienti da Atiq et al. (56), in uno studio adiuvante di fase II, con FU + DDP somministrati i.p. insieme con FU per via endovenosa sistemica, Jakesz et al. (57) hanno randomizzato a ricevere o meno un trattamento con DDP i.p. 67 pazienti affetti da carcinoma gastrico resecato. Nessun beneficio è stato osservato nei 33 pazienti trattati con la chemioterapia aggiuntiva.

Se si analizzano gli studi di chemioterapia adiuvante eseguiti in Giappone, i risultati appaiono essere migliori. Il farmaco più largamente usato è stato la MMC associata o meno a pirimidine fluorinate e/o altri farmaci. Nella Tabella 4 sono riportati gli studi randomizzati più importanti. Un vantaggio in termini di sopravvivenza, per i pazienti trattati rispetto ai controlli, può osservarsi in 4 degli 8 studi riportati (58, 59, 60, 61, 62). È opportuno che l'esperienza giapponese sia tenuta distinta da quella americana ed europea. In vari altri studi giapponesi è stato riportato un significativo prolungamento della sopravvivenza nei pazienti trattati con la chemioterapia, ma, non infrequentemente, si trattava di sottogruppi costituiti retrospettivamente (7). È significativo, tuttavia, il fatto che, in Occidente, utilizzando regimi chemioterapici e modalità di trattamento simili a quelli impiegati in Giappone, i risultati non siano stati positivi (54, 55, 63). Non è da escludersi che più fattori possano essere alla base dei risultati positivi giapponesi: una differente biologia del tumore, procedure chirurgiche iniziali più rigide e standardizzate messe a punto dalla Japanese Research Society for Gastric Cancer (64) con conseguente migliore stadiazione e differente selezione dei pazienti;

randomizzati più importanti, giungendo alla conclusione che la chemioterapia postoperatoria non può essere considerata il trattamento standard del carcinoma gastrico.

Tabella 4 - Terapia adiuvante del carcinoma gastrico: studi giapponesi.

<i>Autore (Ref.)</i>	<i>Regime</i>	<i>N° di pazienti</i>	<i>Significatività statistica</i>
Imanaga e Nakazato (58) 1977	Mitomicina C	242	Si (p < .05)
	Controllo	283	
	Mitomicina C	265	No
	Controllo	255	
	Mitomicina C i.a./CTX	146	No
	Mitomicina C i.a.	135	
	Controllo	152	
	Mitomicina C	197	No
	Mitomicina C/FU/ara-C	208	
	Controllo	217	
Nakajima (59) 1978	Mitomicina C	207	No
	Controllo	223	
Nakajima (60) 1980	Mitomicina C	42	Si (p < .05)
	Mitomicina C/FU/ara-C	40	
	Controllo	38	
Nakajima (61)	Mitomicina C/FU/ara-C/		

1984	FU x os	73	Si
	Mitomicina C/ftorafur/ ara-C/FU x os	76	(solo resecati radicalmente)
	Controllo	74	
Ochiai (62) 1983	Mitomicina C/FU/ara-C	49	Si (p < .05)
	Mitomicina C/FU/ara-C/BCG	49	
	Controllo	40	

Per le abbreviazioni vedi testo

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

La chemioterapia primaria o neoadiuvante si sta affacciando anche sullo scenario terapeutico del carcinoma gastrico. Lo scopo principale della chemioterapia neoadiuvante è quello di rendere resecabile tumori altrimenti non operabili e, quindi, migliorare la prognosi, prolungare la sopravvivenza e, possibilmente, guarire un certo numero di pazienti altrimenti destinati ad esito fatale. I pochi studi finora pubblicati (Tabella 5) includono pazienti clinicamente operabili, pazienti inoperabili e pazienti con malattia localmente avanzata, cioè che ha interessato i linfonodi regionali o i tessuti e gli organi adiacenti e che non è possibile resecare in blocco. Tutti gli studi, tranne uno, sono di fase II. Il primo studio di chemioterapia neoadiuvante riportato in letteratura è stato quello di Wilke et al. (67) che ha usato il regime EAP in 34 pazienti con malattia non resecabile. Venti pazienti (59%) che hanno ottenuto una risposta oggettiva, sono stati sottoposti a laparotomia di seconda istanza: 5 RC cliniche hanno avuto conferma istologica, 10 pazienti con RP clinica non hanno mostrato segni di malattia dopo resezione del tumore. La sopravvivenza mediana dell'intero gruppo di pazienti è stata di 18 mesi; due pazienti erano apparentemente liberi da malattia a 22 e 23 mesi, rispettivamente, dalla fine della terapia di consolidamento.

Tabella 5 - Carcinoma gastrico: chemioterapia neoadiuvante.

Autore (Ref.)	Stato della neoplasia	N° pazienti	Regime	Laparotomia (%)	Resecati (%)	Risposta Clinica (%)	Remissione Completa Patologica (%)
Wilke (67) 1989	Non resecabile	34	EAP	59	44	68	15
Wilke (15) 1990	Non resecabile	10	ELF	NR	NR	70	0
Plukker (68) 1991	Non resecabile	20	FU/MTX	NR	76	41	NR
Iaffaioli (69) 1994	Non resecabile	24	FEP+IFN	63	63	67	25
Ajani (70) 1991	Resecabile	25	EFP	100	72	24	0
Ajani (71) 1992	Resecabile	48	EAP	85	77	34	0
Leichman (73) 1992	Resecabile	38	FU/AF/CDDP preop, i.p. FUDR/CDDP postop.	92	71	45	3
Schwartz (72) 1993	Resecabile	23	Preop/FAMTX, postop FU + i.p.FU/CDDP	78	57	33	0
Rougier (74) 1994	Localmente avanzato	30	FU/CDDP	93	77	56	NR

Kang (75) 1992	Localmente avanzato	47	EFP	89	79	NR	9
-------------------	------------------------	----	-----	----	----	----	---

NR = Non riportato

Gli stessi autori (15), con il meglio tollerato regime ELF, riportano una percentuale di risposte del 70%, tuttavia non danno informazioni sulla percentuale di resecabilità e sulla sopravvivenza. Sempre in pazienti con malattia non resecabile, Plukker et al. (68) hanno ottenuto la resecabilità della neoplasia in 8/17 pazienti utilizzando la combinazione FU + MTX, mentre Iaffaioli et al. (69), utilizzando una combinazione chemio-immunoterapica comprendente FU, EPI e carboplatino (FEP) + interferone α -2b (IFN), hanno osservato il 67% di risposte oggettive e il 25% di RC patologiche in 24 pazienti valutabili.

Ajani et al., hanno condotto 2 studi in pazienti potenzialmente resecabili. Nel primo studio (70), sono stati trattati 25 pazienti con 2 cicli di terapia con VP-16, FU e DDP (EFP). Tre cicli di chemioterapia postoperatoria sono stati somministrati ai pazienti responsivi. Il 72% dei pazienti ha potuto effettuare una chirurgia curativa. Nessuna RC patologica è stata osservata e la sopravvivenza mediana globale è stata di 15 mesi. Nel secondo studio (71), 3 cicli di EAP sono stati somministrati preoperatoriamente in 48 pazienti. Nei 6 pazienti con RC clinica, la risposta completa non è stata confermata patologicamente. Questi dati, ottenuti in pazienti con malattia potenzialmente operabile, non confermano quelli riportati, con lo stesso schema di terapia, da Wilke et al. (67) in pazienti con malattia non resecabile.

Recentemente, allo scopo di diminuire le probabilità di recidive peritoneali, sono stati effettuati degli studi in cui ad una chemioterapia neoadiuvante veniva fatta seguire una chemioterapia postoperatoria intraperitoneale (i.p.). Schwartz et al. (72) hanno studiato 23 pazienti con neoplasia T3-T4. I pazienti hanno ricevuto 3 cicli di FAMTX preoperatoriamente. Dopo l'intervento, hanno ricevuto 3 cicli di FU sistemico e DDP + FU i.p. Nel 57% dei pazienti è stato possibile effettuare una resezione curativa. La mediana della sopravvivenza non è stata riportata. Leichman et al. (73), hanno somministrato a 38 pazienti, con malattia potenzialmente resecabile, 2 cicli neoadiuvanti con FU + AF + DDP seguiti, nei pazienti resecati, da 2 cicli i.p. con fluorodesossipuridina (FUDR) + DDP. Nel 71% dei pazienti la resezione è stata radicale e, sebbene una RC patologica sia stata osservata solo nel 3% dei casi, la durata mediana della sopravvivenza non è stata ancora raggiunta dopo 17+ mesi.

Due studi hanno impiegato la chemioterapia neoadiuvante in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato. Rougier et al. (74) hanno trattato 30 pazienti, con malattia localmente avanzata, con 3 cicli di DDP + FU. Nei 27 pazienti valutabili per risposta è stata osservata 1 RC e 14 RP (56%). Un intervento chirurgico curativo è stato possibile in 23 pazienti. La durata mediana della sopravvivenza è stata di 16 mesi con il 38% dei pazienti vivi a 3 anni. Due fattori hanno influenzato la sopravvivenza: lo stato di validità ($p < 0.0001$) e il tipo istologico linite plastica ($p < 0.002$) che è stato indice di una prognosi peggiore. Infine, Kang et al. (75), in uno studio di fase III, hanno randomizzato 101 pazienti a ricevere o meno due o tre cicli di EFP prima dell'intervento chirurgico. Le RC patologiche sono state il 9%. Nel gruppo chemiotrattato, un maggior numero di pazienti è stato sottoposto ad un intervento curativo rispetto al gruppo non trattato (79% verso 61%). La sopravvivenza è stata di 3.6 anni nel gruppo di pazienti chemiotrattato e di 2.5 anni nel gruppo non chemiotrattato. la differenza non è statisticamente significativa ($p=0.114$).

CONCLUSIONI

La chemioterapia del carcinoma gastrico è in continua evoluzione ed è prevedibile la possibilità di reali progressi.

Non esiste un regime chemioterapico che possa essere considerato di riferimento nel trattamento della malattia in fase avanzata. Tuttavia, la combinazione FAMTX in studi randomizzati si è dimostrata più efficace sia di altri regimi (EAP e FAM) che della sola terapia di supporto.

È noto che i 2/3 dei pazienti affetti da carcinoma gastrico hanno più di 60 anni e, non di rado, non possono essere trattati con regimi chemioterapici aggressivi per la presenza di malattie o disfunzioni concomitanti. Un trattamento con bassa tossicità ed accettabile attività dovrebbe, pertanto, avere la preferenza. Il regime ELF possiede questi requisiti, poichè comprende farmaci singolarmente attivi nel carcinoma gastrico, in genere ben

tollerati e privi di tossicità cumulativa. Un'altra via da seguire potrebbe essere quella di utilizzare, nei pazienti anziani, altri regimi terapeutici convenzionali a dosi opportunamente modificate.

I regimi di nuova generazione sembrano consentire di ottenere maggiori percentuali di risposta e soprattutto di RC. Ciò si traduce in un miglioramento della qualità di vita del paziente sintomatico. Anche la sostituzione dell'ADR con EPI ha contribuito a ridurre gli effetti tossici della terapia. Tuttavia, in qualche caso, la tossicità dovuta al trattamento può essere rilevante. Pertanto, ogni sforzo dovrebbe esser fatto per trattare i pazienti nel contesto di studi clinici miranti a valutare la possibilità di migliorare i risultati terapeutici attuali.

Tradizionalmente, i pazienti con malattia non misurabile, pur rappresentando il 70% dell'intera casistica, non vengono inseriti negli studi clinici. L'utilizzazione anche di questo gruppo di pazienti in futuri studi di fase III, che abbiano come obiettivo la valutazione della sopravvivenza dei pazienti, potrebbe essere di utilità.

È ormai patrimonio acquisito che la chemioterapia, utilizzata prima dell'intervento chirurgico, può consentire la resezione di neoplasie inizialmente giudicate non operabili. È degno di nota che per la prima volta nel cancro gastrico localmente avanzato si parla di RC patologiche che possono significativamente modificare la storia naturale della neoplasia, anche se gli studi finora pubblicati non hanno dimostrato un chiaro incremento della sopravvivenza dovuto alla chemioterapia neoadiuvante. Pertanto, sono necessari studi nei quali i pazienti con malattia localmente avanzata siano randomizzati a ricevere una chemioterapia preoperatoria o la sola chirurgia. I pazienti candidati sono quelli che presentano una neoplasia infiltrante gli organi adiacenti, o più grande di 7 cm, o localizzata al cardias, oppure con interessamento dei linfonodi celiaci.

I risultati negativi ottenuti nei paesi occidentali con la chemioterapia adiuvante potranno, forse, essere migliorati utilizzando i regimi di chemioterapia di nuova generazione (FAMTX, EAP, ECF) che, nella malattia disseminata, hanno mostrato di possedere un'attività terapeutica superiore a quella dei regimi finora impiegati. Tuttavia, negli studi futuri, è opportuno sia presente un braccio di controllo costituito da pazienti che non effettuano la chemioterapia postoperatoria.

Migliori regimi chemioterapici possono essere sviluppati con una maggiore conoscenza dei meccanismi della farmacoresistenza, del comportamento biologico della malattia e con la disponibilità di accurati sistemi predittivi della risposta alla chemioterapia. Appare di certo importante poter disporre di farmaci più attivi, ma è ugualmente importante valutare nuovi trattamenti attraverso studi ben disegnati e fare ricorso a una maggiore integrazione fra ricerca clinica e ricerca di base.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Wingo PA, Tong T, Borden S: *Cancer statistics*, 1995. CA 45:8, 1995.
- 2) Decarli A, La Vecchia C: *Cancer mortality in Italy*, 1990. Tumori 80:12, 1994.
- 3) Alexander HR, Kelsen DP, Tepper JE: *Cancer of the stomach*. In De Vita T, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. JB Lippincott, Philadelphia; p 818, 1993.
- 4) Lawrence WT & Lawrence W Jr: *Gastric cancer, the surgeon's viewpoint*. Semin Oncol 7:400, 1980.
- 5) Dupont B Jr, Lee JR, Burton GR, et al: *Adenocarcinoma of the stomach: review of 1497 cases*. Cancer 41:941, 1978.
- 6) Serlin O, Keehn RJ, Higgins GA, et al: *Factors related to survival following resection for gastric carcinoma*. Cancer 40:1318, 1977.
- 7) Lopez M: *I tumori dello stomaco*. Societa Editrice Universo, Roma, 1989.
- 8) Moertel CG: *The stomach*. In: Holland JF, Frei E III, (eds.) *Cancer Medicine*. Philadelphia, Lea & Febiger, p 1760, 1982.
- 9) Einzig A, Kelsen DP, Cheng E: *Phase II trial of carboplatin in patients with adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract*. Cancer Treat Rep 69:1453, 1985.
- 10) Sulkes A, Smyth J, Sessa C, et al: *Docetaxel (taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial*. Br J Cancer 70:380, 1994.
- 11) MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al: *5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer*. Ann Intern Med 93:533, 1980.
- 12) Lopez M, Natali M, Di Lauro L, et al: *5-Fluorouracil, epirubicin, and BCNU (FEB) in advanced measurable gastric carcinoma*. Am J Clin Oncol 13:204, 1990.
- 13) Di Lauro L, Capomolla E, Vici P, et al: *Cisplatin, epirubicin and fluorouracil (PEF) for advanced measurable gastric carcinoma*. Proc ASCO 14:503, 1995.
- 14) Machover D, Goldschmidt E, Chollet P; et al: *Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinoma with 5-fluorouracil and high dose folinic acid*. J Clin Oncol 4:685, 1986.
- 15) Wilke H, Preusser P, Fink U, et al: *New developments in the treatment of gastric carcinoma*. Semin Oncol 17(suppl 2):61, 1990.
- 16) Di Bartolomeo M, Bajetta E, De Braud F, et al: *Phase II study of the etoposide, leucovorin and fluorouracil combination for patients with advanced gastric cancer unsuitable for aggressive chemotherapy*. Oncology 52:41, 1995.

17) Wilke H, Wils J, Rougier P, et al: *Preliminary analysis of a randomized phase III trial of FAMTX versus ELF versus cisplatin/FU in advanced gastric cancer*. Proc ASCO 14:500, 1995.

18) Wilke H, Preusser P, Stahl M, et al: *Phase II study with folinic acid, etoposide, 5-fluorouracil and cisplatin for advanced gastric cancer*.

*****d trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research.

CAPITOLO 31

LA RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT)

La recidiva locale o locoregionale del carcinoma gastrico resecato è un evento temibile che concede scarsissime possibilità di cura: d'altra parte la sua frequenza è molto elevata, essendo riportata in letteratura fino al 40-50% in alcune esperienze (vedi Cap. 28).

La diffusione locoregionale del carcinoma gastrico è del tutto peculiare se si considera la multidirezionalità del drenaggio linfatico dello stomaco, complicata dalle inversioni di flusso in caso di stazioni linfonodali invase e quindi bloccate al passaggio della linfa ed il non raro fenomeno del salto del linfonodo; elevata è inoltre la possibilità di insemensamento in cavità delle neoplasie affioranti alla sierosa (vedi Cap. 6) e l'infiltrazione dei tessuti ed organi circostanti nelle forme sconfinite.

Tale situazione anatomo-patologica può rendere l'exeresi incompleta perché residui microscopici possono rimanere in situ anche nelle resezioni più ampie e tecnicamente perfette.

Da questo deriva l'alto numero di recidive locoregionali del cancro gastrico, causa di infausta prognosi anche in assenza di generalizzazione della malattia.

Si possono definire locoregionali le recidive insorgenti in seguito ad intervento curativo sul tumore primitivo, che si manifestano sul moncone dopo gastrectomia sub-totale, sul neostomaco dopo gastrectomia totale, sulla ferita chirurgica e sul tramite dei drenaggi e nel letto gastrico.

I primi tre tipi di recidive sono di esclusiva pertinenza chirurgica, essendo dovute per lo più a margini di sezione inadeguata sulla trancia gastrica dopo GST, sul moncone esofageo e duodenale dopo GT, ad incaute manovre di disseminazione durante l'intervento.

Considerazioni diverse richiedono le recidive del letto gastrico che sono di gran lunga le più frequenti [più del 50% secondo Gunderson (1)], proprio in quanto più difficilmente evitabili anche con la tecnica chirurgica più precisa e puntuale: non è possibile infatti escludere la presenza di microscopici nidi cellulari rimasti in situ nella regione sovrapancreatica, comprendente il tripode e le sue diramazioni, anche dopo linfadenectomie della massima accuratezza. Il rilievo della notevole variabilità di intervallo libero tra intervento chirurgico e recidive ha condotto diversi Autori ad operare una distinzione tra recidive precoci e recidive tardive, derivanti a loro volta da diverse classi di tumori individuate da comportamenti biologici del tutto diversi (vedi Cap. 28).

*****ionali senza aumentare le complicanze postoperatorie.

Allo stato attuale delle conoscenze, facendo soprattutto riferimento agli studi di Abe del periodo 1974-1988, si ritiene che la radioterapia intraoperatoria possa svolgere un ruolo di primo piano nella prevenzione delle suddette recidive locoregionali, in particolare nelle neoplasie caratterizzate da stadiazione più avanzata o da comportamento biologico particolarmente aggressivo.

La radioterapia intraoperatoria (IORT)

Le ricerche effettuate negli ultimi anni nel campo della radioterapia clinica, sono state indirizzate alla ottimizzazione dei trattamenti al fine di somministrare una dose massima al tumore e minima ai tessuti sani circostanti.

I progressi tecnici ottenuti con l'introduzione dei simulatori, della tomografia assiale computerizzata e degli acceleratori lineari hanno comportato una migliore definizione del bersaglio, cioè tumore e tessuti a rischio, ma non l'eliminazione di quella quota di radiazioni che giunge ai tessuti sani determinando spesso o l'interruzione del trattamento o l'impossibilità di somministrare dosi elevate al tumore.

La radioterapia intraoperatoria con l'aggressione diretta ad alte dosi del focolaio della malattia e l'esclusione dal campo degli altri visceri e tessuti, realizzerebbe invece un'ipotesi ottimale di trattamento radiante oncodistruttivo.

La IORT è una tecnica di trattamento che trova la sua indicazione principale nel controllo della crescita neoplastica di tumori che:

- a) comportano limitazioni tecniche alla chirurgia radicale data la particolare area anatomica di appartenenza;
- b) presentano spiccata tendenza a dare recidive locoregionali;
- c) sono circondati da tessuti sani doselimitanti, fattore in grado di inibire l'efficacia della radioterapia esterna;
- d) si dimostrano scarsamente responsivi alla chemioterapia.

Il razionale di questa tecnica e la sua applicabilità ideale nel carcinoma dello stomaco vengono individuati nei seguenti criteri:

- a) diretta visualizzazione dell'area neoplastica e delle zone a rischio;
- b) esecuzione dell'intervento chirurgico exeretico che potrà essere, a seconda delle circostanze, radicale o palliativo, di resezione parziale o totale;
- c) possibilità di escludere dal campo di irradiazione zone di tessuto sano dose-limitanti;
- d) somministrazione di dose singola elevata.

A questo proposito occorre sottolineare che una dose singola elevata ha un effetto biologico più che raddoppiato rispetto a quello ottenibile con frazionamento tradizionale; infatti 20 Gy somministrati per via intraoperatoria in una singola frazione corrispondono a 40-50 Gy del frazionamento tradizionale. Per contro questo tipo di frazionamento (dose singola elevata) ha lo svantaggio di non agire sulle cellule ipossiche che sono relativamente radioresistenti, mentre nei trattamenti tradizionali una quota di cellule può ossigenarsi nell'intervallo tra una frazione e la seguente, divenendo così radiosensibile.

Infatti l'efficacia della IORT dipende, oltre che dalla dose di radiazioni somministrate, anche dalla stabilità circolatoria del paziente, cioè a dire dalla perfusione tissutale, dalla PO2 arteriosa, dai livelli di temperatura dei vari tessuti ed organi compresi nel volume di trattamento preoperatorio; gli effetti delle radiazioni ionizzanti sono maggiori quando la perfusione è massima, la saturazione di ossigeno è ottimale e la temperatura dei tessuti è alta.

Per valutare la tolleranza delle varie strutture anatomiche ad una dose singola elevata sono stati effettuati al NCI di Bethesda e all'Università di Kyoto (2,3) degli studi sperimentali sui cani, American foxhound, scelti per le dimensioni degli organi molto simili a quelle dell'uomo. I cani sono stati irradiati con dosi da 20 a 50 Gy in frazione singola, somministrati da un acceleratore lineare che produceva elettroni di energia uguale a 11 MeV.

Alcuni sono stati sacrificati ad intervalli regolari per effettuare studi istologici, altri sono stati seguiti per 5 anni, al fine di valutare le lesioni tardive. Le conclusioni sono state:

1. fegato e reni sono estremamente sensibili: con una dose di 20 Gy si determina atrofia parenchimale;
2. negli ureteri, nei dotti biliari e nell'intestino si producono fibrosi e stenosi a 20 Gy;
3. i tessuti retroperitoneali, i vasi e le ossa tollerano senza danni dosi fino a 30 Gy;
4. a carico dei nervi oltre i 20 Gy si verifica una degenerazione e una distruzione delle fibre mieliniche con una estesa fibrosi dell'endonevrio; questo causa delle sindromi dolorose acute, in genere reversibili, talora croniche irreversibili. La conclusione di questo studio è che sotto i 20 Gy non si sono determinati danni nei tessuti, nei parenchimi, sulle anastomosi.

Le esperienze internazionali

Il primo ad intraprendere una sperimentazione clinica sulla IORT è stato Abe a Kyoto (4-6). Nel suo studio pubblicato nel 1987 (7) furono reclutati 211 pazienti affetti da carcinoma gastrico, suddivisi in due gruppi prospettici randomizzati; nel primo furono arruolati 101 pazienti trattati con chirurgia resettiva + IORT e nel secondo 110 pazienti trattati con sola chirurgia resettiva.

La dose cancericida ottimale fu stabilita sulla scorta di precedenti esperienze dello stesso gruppo relative a trattamento di carcinomi gastrici in fase avanzata: poiché era impossibile distruggere l'intera neoplasia primitiva con una dose di 40 Gy, la IORT era da intendersi come trattamento adiuvante dei casi reseccabili. Fu stabilito un dosaggio di 28 Gy come ottimale per residui neoplastici clinicamente non evidenti ed un dosaggio di 30-35 Gy, con eventuali incrementi proporzionali alla quantità di tessuto neoplastico residuo, come potenzialmente curativo per pazienti resecati con intenti palliativi.

Quando la IORT fu praticata a pazienti resecati con intenti curativi, il campo di irradiazione comprese i gruppi di linfonodi ad alto rischio, cioè le stazioni del tripode celiaco, dell'arteria epatica, gastrica sinistra e splenica. Quando la parete posteriore dello stomaco era macroscopicamente aderente al corpo del pancreas, questo fu incluso nel campo di irradiazione. L'uso di collimatori sterili di varia forma e misura inseriti in addome con un angolo di 15 gradi, permise una soddisfacente irradiazione della zona a rischio, preservando completamente i tessuti sani residui.

I 211 pazienti oggetto dello studio furono trattati nel decennio 1974-1984. Il gruppo chirurgia+IORT fu trattato con un intervento resettivo, seguito da un dosaggio di 28 Gy per residui neoplastici inapparenti o di 30-35 Gy per residui neoplastici clinicamente evidenti. La sopravvivenza a 5 anni risultata dallo studio è riportata in Tabella 1.

**Tabella 1 - Ca.gastrico e IORT.L'esperienza giapponese.
Sopravvivenze percentuali a 5 anni**

	<i>Stadio I</i>	<i>Stadio II</i>	<i>Stadio III</i>	<i>Stadio IV</i>
Chirurgia	93%	61,8%	36,8%	—
Chirurgia+IORT	87%	83,5%	62,3%	14,7%

Mentre la IORT associata a chirurgia non sembrò in grado di migliorare la prognosi delle neoplasie al I stadio, migliorò in maniera significativa la sopravvivenza dei pazienti agli stadi II, III, IV: in particolare, per i pazienti al II stadio si riscontrò un incremento tardivo della sopravvivenza del 20% dopo i primi due anni, in quelli allo stadio III l'incremento fu immediato fino a dare differenze dell'ordine del 25% al quinto anno, mentre al IV stadio il gruppo chirurgia+IORT dimostrò sopravvivenze intorno al 15% versus sopravvivenze nulle nel gruppo trattato con sola chirurgia.

La differenza riscontrabile nei IV stadi è in parte dovuta all'attenta selezione dei casi: furono infatti reclutati in entrambi i gruppi solo pazienti che presentavano diretta invasione del pancreas, in assenza di metastasi epatiche o peritoneali, ed in cui il tumore primitivo fosse stato comunque reseccabile; il dato non toglie però valore al risultato, se si considera che nel gruppo di controllo, selezionato con i medesimi parametri, è stata rilevata a cinque anni sopravvivenza zero: nessun paziente al IV stadio del gruppo sola chirurgia sopravvisse più di due anni.

Non furono registrate significative differenze nel decorso postoperatorio e nelle complicanze immediate e a distanza.

Particolare attenzione fu prestata alle eventuali alterazioni postattiniche del pancreas, poiché il 40% della ghiandola era sempre stato incluso nel campo di irradiazione.

In un gruppo di 11 pazienti si rilevò un transitorio aumento dell'amilasemia e della glicemia che ritornarono peraltro nella norma nel corso delle prime settimane, per mantenersi normali nel corso di tutto il follow-up.

Le medesime conclusioni sono state confermate dall'Autore anche in uno studio molto più recente che ha messo in evidenza l'efficacia del trattamento soprattutto in caso di neoplasie con invasione della sierosa (T3-T4) e con metastasi linfonodali N2-N3 (8).

Uno studio di fase III del NCI (9) su 28 pazienti con neoplasia allo stadio III e IV resecate ad intento curativo paragonò gli effetti della Terapia Radiante Esterna (TRE) di 50.4 Gy con una dose singola IORT di 20 Gy: l'intervallo libero per la IORT fu di 14 mesi vs 8 mesi per la TRE, la sopravvivenza media di 24 e di 27 mesi. Le complicanze furono molto elevate in entrambi i gruppi.

In uno studio della RTOG (10) sono riportate le complicanze osservate in 53 pazienti divisi in due gruppi, chirurgia più IORT e sola chirurgia: nel gruppo IORT il 10% dei pazienti sviluppò una pancreatite grave ed un paziente ebbe una deiscenza anastomotica. Nel gruppo sola chirurgia si verificarono due fistole anastomotiche ed una infezione di ferita. Le complicanze fatali furono due pancreatiti (gruppo IORT) ed una deiscenza anastomotica (gruppo chirurgia + IORT): la pancreatite si manifestò quindi solo nel gruppo IORT.

Due studi di fase II hanno sperimentato la IORT in fase adiuvante associata alla terapia radiante esterna (TRE) nel carcinoma gastrico resecato.

Calvo ha somministrato a 48 pazienti una associazione di 15 Gy con la IORT e di 40-46 Gy con la TRE (11). Ad un follow-up mediano di 22 mesi la sopravvivenza attuariale per i pazienti con o senza invasione sierosa risultò del 33% e del 66% rispettivamente; recidiva o persistenza di malattia locoregionale fu osservata in 5 dei 18 pazienti che presentarono progressione di malattia (28.8%).

Le recidive addominali al di fuori del campo di irradiazione furono 16 (89%) ed i casi di metastasi a distanza 4. Il controllo locale di malattia nel campo irradiato fu del 100%.

Le complicanze furono 21 (44%): sei enterorragie, 9 severe enteriti e 6 collassi di un corpo vertebrale.

Nello studio di Dulce per carcinomi gastrici localmente avanzati resecabili, fu somministrata al "letto gastrico" una dose IORT di 12-16 Gy, associata ad una TRE di 24-38 Gy (12).

Ad un follow-up massivo di 33 mesi, il controllo locale era stato mantenuto nel 60% dei casi (14 pazienti su 23). In cinque pazienti si verificò una recidiva locale nel campo di irradiazione.

L'esperienza dell'Istituto "Regina Elena" di Roma

Dal 1° gennaio 1990 al 31 Dicembre 1993 si è svolto presso l'Istituto Tumori "Regina Elena" di Roma uno studio sul trattamento integrato del carcinoma dello stomaco con gastrectomia totale (GT) associata a radioterapia intraoperatoria (IORT).

Materiale clinico di studio

Si è trattato di 150 casi consecutivi operati tutti in elezione, preliminarmente stadiati e tipizzati secondo i protocolli tradizionali di studio per tale affezione; 83 pazienti sottoposti a gastrectomia totale soddisfecero i criteri di eleggibile e furono suddivisi in due serie con un random predefinito: 48 pazienti vennero inclusi nel gruppo TG (sola chirurgia) e 35 nel gruppo TG+IORT.

La scelta dell'intervento e l'estensione della resezione hanno seguito i criteri generalmente accettati. La resezione oltre il viscere è stata sempre comprensiva dei linfonodi di secondo livello perigastrici N2 secondo la classificazione TNM 1987.

Lo studio è stato condotto complessivamente su ottantatre pazienti suddivisi nei due bracci. Nel primo braccio sono stati inclusi 48 casi trattati con la sola gastrectomia totale (GT), nel secondo 35 casi sottoposti a gastrectomia totale + IORT.

La stadiazione ha fatto riferimento al TNM UICC 1987: la distribuzione per stadio si è rivelata sostanzialmente omogenea nei due bracci.

Per quanto riguarda i decorsi postoperatori, tutti i pazienti sono stati sottoposti a studio ematochimico ripetuto a partire dalla 24a ora dopo l'intervento. Non ci sono state variazioni enzimatiche significative eccetto che in due malati: una pancreatite grave e mortale dopo a sola GT ed una iperamilasemia transitoria dopo GT + IORT: in tale caso il campo di irradiazione aveva incluso il bordo superiore del pancreas. Degli altri parametri ematochimici, il solo che abbia avuto rilievo è stata una iperglicemia in un paziente sottoposto a GT + IORT.

La gran parte dei pazienti operati è stata assistita nel postoperatorio con NPT e pertanto la valutazione del comportamento metabolico dopo l'intervento non può essere presa a metro di valutazione comparativa tra i due bracci.

Analogamente dicasi per quanto riguarda il quadro emocromo-citometrico: tutti i pazienti sono stati reintegrati tenuto conto dell'andamento delle loro carenze, che sono sembrate imputabili più alla situazione di partenza preoperatoria, alla perdita intraoperatoria, all'eventuale splenectomia ed al digiuno postoperatorio, che non al differente trattamento subito. Comunque non si sono avuti quadri anemici e piastrinopenici gravi e protratti, né variazioni dei leucociti che non fossero in relazione a condizioni di sepsi generale o locale presenti o successivamente appalesatesi.

Per quanto riguarda le complicanze e la mortalità, esse sono risultati simili nei due gruppi (Tab. 2): il gruppo GT ha mostrato 13 complicanze di rilievo (27%), sei delle quali fatali: una pancreatite, una sepsi, due insufficienze cardiorespiratorie, una ascite grave ed una broncopolmonite.

Tabella 2 - GT versus GT+IORT: morbilità e mortalità operatorie

Trattamento	N.	Cause	Complicanze	N.	%	Mortalità	
						N.	%
GT	48	Locali	Fistole	4		–	
			Pancreatite	1		1	4,2%
			Sepsi	3		1	
		Generali	Ascite	1		1	
			Polmonite	1		1	
			Insuff. cardiaca	2		2	8,3%
			Ictus	1		–	
TOT.	13	27%	6	12,5%			
GT+IORT	35	Locali	Fistole	2		1	
			Emorragia	1		1	5,7%
			Sepsi	1		–	
		Generali	Ittero	1		–	
			Insuff. renale	1		1	
			Diabete	1		–	5,7%
			Insuff. cardiaca	1		1	
TOT.	8	23%	4	11,4%			

Nel gruppo GT + IORT le complicanze sono state 8 (23%), 4 delle quali fatali: una emorragia esofagea, una fistola esofago digiunale, una insufficienza renale acuta ed una insufficienza cardiaca.

La mortalità da cause chirurgiche del gruppo GT è stata del 4.2% (2/48) contro il 5.7% (2/35) del gruppo GT + IORT. La mortalità da cause generali ha mostrato un trend opposto: 8,3% (4/48) nel gruppo GT, paragonato al 5.7% (2/35) nel gruppo GT + IORT.

Gli effetti della terapia radiante sui risultati a distanza sono stati valutati in termini di recidive locoregionali e di sopravvivenze a cinque anni. Si è considerata l'incidenza delle recidive locoregionali ad un anno dall'intervento escludendo i casi di metastasi a distanza.

Nel gruppo GT la frequenza di recidive locoregionali è stata del 13.9% (5/36), nel gruppo GT + IORT è stata dell'8.7% (2/23) (p=0.5).

La sopravvivenza dei due gruppi è stata calcolata con il metodo di Kaplan-Meyer con un follow up da 20 a 66 mesi. I pazienti deceduti nel postoperatorio sono stati esclusi.

La sopravvivenza a distanza è stata del 39.8% nel gruppo GT e del 38% nel gruppo GT + IORT (Fig. 1).

Non è stato possibile calcolare la sopravvivenza per stadio di malattia data l'esiguità del campione.

Commento

Alcuni dei dati positivi emersi dalla scarsa ma significativa letteratura esistente in tema di radioterapia intraoperatoria del carcinoma gastrico associato all'exeresi chirurgica, sono stati confermati dallo studio condotto presso l'Istituto Regina Elena su ottantatré casi di carcinoma gastrico sottoposti a gastrectomia totale (13).

Le conferme sono relative ai risultati immediati del trattamento che non determina né un maggior numero di complicanze postoperatorie né una maggiore mortalità.

Qualche perplessità per il tipo di complicanze riscontrate riguarda quei casi che per l'estensione della neoplasia o per lo scadimento dello stato generale, presentano una condizione di immunodepressione sulla quale la radioterapia, per quanto circoscritta, potrebbe esplicare effetti nocivi.

Dal che derivano dubbi sull'opportunità di includere nel protocollo pazienti al IV stadio o comunque sottoposti a resezioni palliative e sollecitazioni al riconoscimento ed alla correzione dei deficit nutrizionali, metabolici di immunodepressione preoperatori.

Il trattamento radiante è risultato nell'insieme di realizzazione laboriosa e ha richiesto un notevole sforzo organizzativo. Va rilevata positivamente l'assenza di incidenti durante il trasporto del paziente dalla sala operatoria al bunker dell'acceleratore lineare e la non significativa differenza di infezioni postoperatorie tra i due gruppi di pazienti oggetto dello studio.

L'analisi dei 35 casi trattati con GT + IORT conferma alcuni dati positivi desunti da altre esperienze e da nostre esperienze preliminari (14,15). In aggiunta alla buona fattibilità, il trattamento non esplica effetti nocivi né interferisce negativamente sulla prognosi immediata dei pazienti con carcinoma gastrico al II e III stadio.

Per quanto riguarda il controllo locale della neoplasia, è stata riscontrata una significativa diminuzione delle recidive locoregionali a un anno dal trattamento.

La sopravvivenza a 5 anni ha, a nostro avviso, minore significato nella valutazione dell'efficacia della IORT, dal momento che a questo dato concorrono un maggior numero di fattori.

Nella nostra esperienza la sopravvivenza a 5 anni è risultata identica nei due gruppi.

Nei primi 2-3 anni dopo l'intervento, tuttavia, è stato possibile osservare un trend più favorevole nella curva di sopravvivenza del gruppo GT + IORT; questo dato, se confermato in casistiche più ampie, potrebbe essere attribuito alla minore incidenza di recidive locali e locoregionali precoci nel gruppo GT + IORT.

L'esperienza giapponese e l'insieme di quelle occidentali (9,16-18) propongono al momento la radioterapia intraoperatoria come un'interessante trattamento complementare che non costituisce un addizionale fattore di rischio di complicanze postoperatorie; esso si dimostra in grado di limitare la progressione di malattia sul piano locoregionale, nell'insieme più e meglio di quanto non facciano le altre terapie mediche sperimentate e risultate al momento largamente deludenti.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Gunderson LL, Sosin H. *Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic looks), clinichopathologic correlation and implications for adjuvant therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8:1, 1992.
- 2) Fraas B. *Intraoperative radiotherapy at the NCI: technical innovation and dosimetry*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:1299, 1985.
- 3) Abe M, Takahashi M, Yabumoto F et al. *Intraoperative radiotherapy of gastric cancer*. Cancer 34:2034, 1974.
- 4) Abe M, Takahashi M, Yabumoto E et al. *Clinical experience with intraoperative radiotherapy of locally advanced cancers*. Cancer 45:40, 1980.
- 5) Abe M, Takahashi M. *Intraoperative radiotherapy: the japanese experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:863, 1981.
- 6) Abe M, Takahashi M, Ono K et al. *Japan gastric trials in intraoperative radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:1431, 1988.
- 7) Abe M, Shibamoto Y, Takahashi Met al. *Intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach and pancreas*. World J Surg 11:159, 1987.
- 8) Abe M, Nishimura Y, Shibamoto Y. *Intraoperative Radiation Therapy for Gastric Cancer*. World J Surg 19:554, 1995.
- 9) Sindelar WF, Kinsella TJ. *Randomized trial of resection and intraoperative radiotherapy in locally advanced gastric cancer*. ASCO Abstracts 6: 91, 1987.
- 10) Noyes RD, Weiss SM, Krall JM et al. *Surgical complications of intraoperative radiation therapy: The Radiation Therapy Oncology Group experience*. J Surg Oncol 50:209, 1992.
- 11) Calvo FA, Aristu JJ, Azinovic I et al. *Intraoperative and external radiotherapy in resected gastric cancer: Updated report of a phase II trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24(4):729, 1992.
- 12) Dulce MC, Kaiser J, Boese Landgraf J et al. *Experiences with intraoperative radiotherapy in gastric carcinoma (Berlin method)*. Strahlenther Onkol 167:581, 1991.
- 13) Santoro E, Carlini M, Garofalo A et al. *Intraoperative radiotherapy for gastric adenocarcinoma. A randomized clinical study on 83 cases*. J Chemotherapy (in press).
- 14) Santoro E, Garofalo A, Mulieri M et al. *La radioterapia intraoperatoria nel carcinoma dello stomaco. Presupposti, rationale, risultati preliminari*. Chirurgia 4(4):107, 1991.
- 15) Garofalo A, Carlini M, Ambesi Impiombato F et al. *La radioterapia intraoperatoria nel cancro dello stomaco*. Atti XXXVII Congr. ESMO. Spoleto, 21-24 Maggio, p.157, 1992.
- 16) Calvo F, Henriquez I, Santos M et al. *Intraoperative and external beam radiotherapy in advanced resectable gastric cancer: technical description and preliminary results*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17: 183, 1989.
- 17) Gilly FN, Romestaing PJ, Gerard JP et al. *Experience of three years with intraoperative radiotherapy using the Lyon intraoperative device*. Int Surg 75:84, 1990.
- 18) Budach VGF. *The role of radiation therapy in the management of gastric cancer*. Ann Oncol 5 (Suppl.3): 37, 1994.