Basi scientifiche per la definizione di *linee-guida* in ambito clinico per il **Carcinoma Gastrico**

Febbraio 2011

PREFAZIONE

Il carcinoma gastrico rappresenta la quarta causa di morte per tumore in Europa e la seconda nel mondo, dopo il cancro del polmone. Il tasso di mortalità in Italia è di circa 5-10 casi per 100.000 abitanti.
In Italia, così come nei Paesi Occidentali ed anche in Paesi Orientali ad alta incidenza, quali la Corea, negli ultimi decenni si è verificato un *trend* discendente dell'incidenza e della mortalità per questo tipo di tumore. Le ragioni sono da ricercare nel miglioramento dell'alimentazione, sia per quanto riguarda la variabilità nella dieta sia per la conservazione dei cibi, nella diminuzione della prevalenza dell'infezione da *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) nelle nuove generazioni e nella riduzione dell'abitudine al fumo di sigaretta, in particolare negli uomini.
L'infezione da *H.pylori* è fortemente associata al rischio di tumore gastrico. Le campagne di informazione hanno avuto, infatti, un impatto epidemiologico sull'incidenza del tumore gastrico nei Paesi Occidentali.
Accanto ai fattori di rischio, nell'opera che presentiamo, viene dedicato ampio spazio al settore dell'Anatomia Patologica, considerata l'ampia eterogeneità osservata sia a livello macroscopico, per cui carcinomi che originano nello stomaco distale presentano alcune caratteristiche differenti rispetto a quelli che insorgono nella regione cardiale o in quella della giunzione gastroesofagea, sia a livello microscopico, intratumorale.
Una branca molto promettente è poi quella della Biologia Molecolare. I numerosi recenti studi hanno consentito di evidenziare come i meccanismi molecolari, prevalentemente coinvolti nella cancerogenesi delle forme di tipo intestinale del carcinoma gastrico, siano differenti da quelli delle forme di tipo diffuso. Numerosi studi sui biomarcatori, come testimoniato dalla recente letteratura, hanno consentito di formulare un quadro morfo-molecolare e di avviare, anche per questa patologia, la sperimentazione di approcci terapeutici innovativi, mirati a bersagli molecolari specifici.
Anche le metodiche per la diagnostica sono notevolmente evolute. Gli strumenti endoscopici hanno raggiunto un elevato livello tecnologico e vengono utilizzati, oltre che per la definizione diagnostica, anche per trattamenti terapeutici, palliativi o non. Il miglioramento della diagnostica per immagini, attraverso l'introduzione della TC *multislice*

e delle nuove apparecchiature ecografiche, di RM e di PET, permette una maggior potenzialità diagnostica e di monitoraggio durante il *follow-up* ed i trattamenti clinici. In particolare, la PET sta ottenendo interessanti risultati nel predire il decorso clinico in pazienti con malattia avanzata, in trattamento chemioterapico (CT), attraverso la valutazione del SUV (*Standardized Uptake Value*).
La chirurgia rimane il trattamento di prima scelta nei pazienti con malattia in stadi precoci. Purtroppo, alla diagnosi il 40-50% dei casi presenta malattia avanzata loco-regionale (T3-T4).
Il problema dell'estensione della linfonodectomia si sta avviando verso una progressiva chiarificazione a seguito degli studi randomizzati, a favore di una D2 (secondo la classificazione giapponese) o comunque di una "over D1".
Recentemente, alcuni studi clinici hanno evidenziato interessanti risultati dopo chemioterapia perioperatoria. Lo studio inglese MAGIC ha riportato un vantaggio, in sopravvivenza a 5 anni, del 13%, utilizzando CT pre-operatoria, seguita da chirurgia e terapia adiuvante, rispetto alla sola chirurgia. Questi risultati sono stati confermati anche in altri studi randomizzati ed è attualmente in corso, in Italia, uno studio nazionale randomizzato denominato ITACAS-2, per definire l'importanza della CT perioperatoria con o senza radioterapia (RT).
Il ruolo della CT adiuvante è ancora molto dibattuto. Molti studi clinici randomizzati hanno dimostrato solo differenze minime in sopravvivenza, nei pazienti sottoposti a CT adiuvante rispetto alla sola chirurgia.
Negli Stati Uniti, la maggior parte dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale riceve chemio e radioterapia (CTRT) adiuvante. Questo trattamento è basato sui risultati ottenuti dallo studio INT-0116 del Gruppo Cooperativo SWOG, che mostra un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale ed intervallo libero a 3 anni di *follow-up*. Tuttavia, questo studio è oggetto di numerose critiche per l'eterogeneità nel completamento del trattamento e per la percentuale delle linfoadenectomie D0 e D2 eseguite.
In Europa, la CTRT adiuvante è poco utilizzata per i numerosi aspetti controversi relativi alla tossicità dei due trattamenti.
I recenti risultati ottenuti da alcuni Gruppi Cooperativi Italiani (GOIRC, ITMO, GOIM e GISCAD) hanno riportato una sopravvivenza a 5 anni uguale o superiore a quella riportata nello studio SWOG con chirurgia e CTRT, sottolineando l'importanza di una chirurgia adeguata.

Nei pazienti con malattia avanzata, la prognosi, nonostante i numerosi studi, rimane ancora molto severa. L'introduzione dei nuovi farmaci, come Oxaliplatino, Capecitabina, Irinotecan, Taxotere ed altri, non ha comportato un significativo miglioramento dei risultati terapeutici. Attualmente, anche i nuovi farmaci biologici (*Cetuximab, Bevacizumab*), non hanno fatto registrare un miglioramento della sopravvivenza globale o libera da malattia, rispetto alla CT convenzionale, ad eccezione di *Trastuzumab* nei pazienti HER-2 positivi.
Tra i trattamenti palliativi del carcinoma gastrico vanno ricordati quelli endoscopici, per le stenosi a livello gastroesofageo e duodenale, che possono migliorare la qualità di vita dei pazienti, così come altre manovre per il controllo dell'ittero (*stenting* biliare) e di supporto nutrizionale. A questi va aggiunto il ruolo delle cure palliative nella fase terminale e degli *Hospice*.
La fase terminale del paziente oncologico è spesso molto trascurata e pertanto abbiamo ritenuto giusto sottolineare tale carenza, così come abbiamo dedicato una riflessione sull'*iter* dei pazienti guariti e che vengono sottoposti ad un *follow-up* clinico strumentale, per valutarne utilità ed efficacia in termini di aumentata probabilità di guarigione e bisogni nutrizionali.
Pur rimanendo il carcinoma gastrico la quarta causa di morte per cancro in Europa, la ricerca sperimentale e clinica con un importante approccio multidisciplinare ha fatto registrare tangibili risultati in termini di prevenzione, diagnosi e terapia.
Tutti questi vari aspetti sono stati raccolti nel presente volume, sponsorizzato dall'Associazione Alleanza Contro il Cancro (ACC) ed accessibile nel sito www.alleanzacontroilcancro.it, che si aggiunge agli altri 16 per altrettante patologie tumorali d'organo, i primi dei quali sponsorizzati dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR).
Questo volume è una rivisitazione aggiornata della letteratura, curato da 40 Esperti Nazionali, Membri ufficiali del Gruppo di Studio e collaboratori, e sottoposto, per approvazione, ai 27 Membri componenti il Gruppo di Consenso.
Lo scopo del volume non è quello di produrre vere e proprie Linee Guida, indicando anche l'eventuale forza delle raccomandazioni, quanto di fornire alla Comunità Clinico-Scientifica sufficienti elementi conoscitivi per poter analizzare le attuali evidenze scientifiche e costruire su di esse percorsi diagnostico-terapeutici, non identificabili con Linee Guida, ma che comunque possono essere adattati alle singole situazioni di malattia da parte dei medici, specialisti e non,

coinvolti a vario titolo nelle specifiche problematiche. La lettura dell'opera consente inoltre di conoscere ed individuare le aree dove è auspicabile vengano implementati nuovi studi e ricerche. In questo contesto, anche i ricercatori di base potranno trovare spunti di riflessione.

Esprimiamo grande apprezzamento e sincera gratitudine per l'importante ed indispensabile contributo offerto da tutti gli Esperti coinvolti in quest'opera.

Francesco Di Costanzo **Federico Bozzetti** **Rosella Silvestrini**

Basi scientifiche per la definizione di ***linee-guida***

in ambito clinico per il **Carcinoma Gastrico**

Coordinatori	**Federico**	**BOZZETTI**, Milano
	Francesco	**DI COSTANZO**, Firenze
	Rosella	**SILVESTRINI**, Milano
Gruppo di Studio	**Franco**	**BAZZOLI**, Bologna
	Guido	**BIASCO**, Bologna
	Roberto	**BIFFI**, Milano
	Federico	**BOZZETTI**, Milano
	Alessandro	**BUSSOTTI**, Firenze
	Augusto T.	**CARACENI**, Milano
	Paolo	**CARLINI**, Roma
	Luca	**CIONINI**, Pisa
	Angelo P.	**DEI TOS**, Treviso
	Marcello	**DERACO**, Milano
	Roberto	**FIOCCA**, Genova
	Silvia	**GASPERONI**, Firenze
	Massimo	**GION**, Venezia
	Pasquale	**IALONGO**, Roma
	Carlo	**LA VECCHIA**, Milano
	Evaristo	**MAIELLO**, S.Giovanni R.(FG)
	Alberto	**MALESCI**, Milano
	Antonio	**MARCHETTI**, Chieti
	Ernesto	**MAZZA**, Firenze
	Domenico	**PALLI**, Firenze
	Carmine	**PINTO**, Bologna
	Alberto	**PUPI**, Firenze
	Andrea	**VALERI**, Firenze

Hanno inoltre collaborato all'elaborazione del documento i dottori: Carlo **Bergamini**, Paola **Bertuccio**, Adele **Caldarella**, Michele **Cromwell**, Giovanni **de Manzoni**, Leonardo Henry **Eusebi**, Massimo **Falchini**, Silvia **Franceschini**, Tiago Leal **Ghezzi**, Sara **Malatesta**, Francesco **Mondaini**, Giulia **Montelatici**, Alessandra **Pigni**, Alessandro **Repici**, Claudia **Rosin**, Annarita **Sabbatini**, Calogero **Saieva**.

Gruppo di Consenso	**Biagio**	**AGOSTARA**, Palermo
	Dino	**AMADORI**, Meldola (FC)
	Bruno	**ANDREONI**, Milano
	Sandro	**BARNI**, Treviglio (BG)
	Carlo	**BARONE**, Roma
	Giordano	**BERETTA**, Bergamo
	Generoso	**BEVILACQUA**, Pisa
	Emilio	**BOMBARDIERI**, Milano
	Carlo	**CATALANO**, Roma
	Giuseppe	**COLUCCI**, Bari
	Claudio	**CORDIANO**, Verona
	Maria	**DI BARTOLOMEO**, Milano
	Luca	**FRASSINETI**, Meldola (FC)
	Alfredo	**GAROFALO**, Roma
	Giampietro	**GASPARINI**, Roma
	Gianfranco	**GUALDI**, Roma
	Roberto	**LABIANCA**, Bergamo
	Luca	**MESSERINI**, Firenze
	Donato	**NITTI**, Padova
	Laura	**OTTINI**, Roma
	Eugenio	**PACI**, Firenze
	Franco	**ROVIELLO**, Siena
	Enrico	**SOLCIA**, Pavia
	Pasquale	**SPINELLI**, Milano
	Giampaolo	**TORTORA**, Verona
	Vincenzo	**VALENTINI**, Roma
	Alberto	**ZANIBONI**, Brescia

Si ringraziano le dott.sse Paola **Persici** e Francesca **Mazzetti** e la sig.ra Luciana **Rainaldi** della Segreteria Scientifica per l'importante contributo scientifico, editoriale ed organizzativo.

Questo testo sarà accessibile nel sito **www.alleanzacontroilcancro.it**, sezione "Formazione".

INDICE

1.0	**Epidemiologia e fattori di rischio**	**13**
1.1	Epidemiologia descrittiva in Europa	15
1.2	Fattori di rischio	22
2.0	**Anatomia patologica**	**27**
2.1	Distribuzione anatomica	27
2.2	Aspetti macroscopici	28
2.3	Campionamento	29
2.4	Aspetti microscopici	31
2.5	Il carcinoma in fase iniziale (Early Gastric Cancer)	36
2.6	Il ruolo dell'immunoistochimica nella definizione di HER2	38
2.7	La valutazione della neoplasia intraepiteliale (displasia)	39
2.8	Adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea	39
3.0	**Screening**	**45**
3.1	Incidenza e mortalità	45
3.2	Screening per il CG	45
3.3	Screening nei Paesi ad alta incidenza di CG	46
3.4	Screening nei Paesi a bassa incidenza di CG	53
4.0	**Patologia molecolare**	**58**
4.1	La genetica molecolare del carcinoma gastrico come razionale per la terapia molecolare mirata	63
5.0	**Storia naturale e quadro clinico**	**69**
5.1	Storia naturale e fattori prognostici	69
5.2	Quadro clinico	75
6.0	**Diagnostica di laboratorio**	**79**
6.1	Biomarcatori circolanti	79
6.2	Biomarcatori tessutali	89

7.0 Imaging **98**
7.1 Ecografia 98
7.2 Tomografia Computerizzata (TC) 104
7.3 Ruolo della Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con Fluorodesossiglucosio (FDG) 110

8.0 Ruolo dell'endoscopia **119**
8.1 Diagnosi 119
8.2 Terapia 131

9.0 Ruolo della laparoscopia **140**
9.1 Indicazioni 142
9.2 Controindicazioni 147
9.3 Procedure 147
9.4 Complicanze della Resezione Gastrica Laparoscopica (RGL) 149
9.5 Risultati a confronto con la gastrectomia open 150

10.0 Stadiazione TNM **156**
10.1 VII edizione del TNM AJCC/UICC (2010) 157
10.2 Fattori prognostici 164

11.0 Chirurgia **168**
11.1 Early Gastric Cancer 168
11.2 Carcinoma gastrico avanzato 173
11.3 Gastrectomia laparoscopica 191
11.4 Chemio Ipertermia Intra Peritoneale (CIIP) 193
11.5 Definizione complicanze e pazienti a rischio 205

12.0 Terapia pre-operatoria ed adiuvante **213**
12.1 Chemioterapia pre-operatoria 213
12.2 Chemioterapia adiuvante 222
12.3 Chemioradioterapia adiuvante 234

13.0 Terapia palliativa **248**
13.1 Terapia nella malattia avanzata 248
13.2 Palliazione radioterapica 258
13.3 Palliazione endoscopica 260
13.4 Palliative and supportive care 270

14.0 Follow-up dopo chirurgia radicale **283**

15.0 Prospettive future **286**
15.1 Prevenzione 286
15.2 Farmaci a bersaglio molecolare 296

16.0 Ruolo del Medico di Medicina Generale **307**
16.1 Problemi nutrizionali e dieta nel gastrectomizzato totale 307
16.2 Helicobacter pylori e cancro gastrico 316
16.3 Percorso diagnostico-terapeutico del paziente con carcinoma gastrico 321

Acronimi **326**

1.0 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

1.1 Epidemiologia descrittiva in Europa
1.2 Fattori di rischio

Premessa

Il cancro gastrico è al quarto posto nella graduatoria mondiale d'incidenza dei vari tipi di cancro ed è al secondo posto quale causa di morte correlata a tumore. Esiste tuttavia una forte asimmetria fra Paesi Asiatici ad alta incidenza (Corea, Giappone, Cina con tassi di incidenza standardizzata per età superiore o vicina a 50 casi per 100.000) e Paesi Occidentali a bassa incidenza.

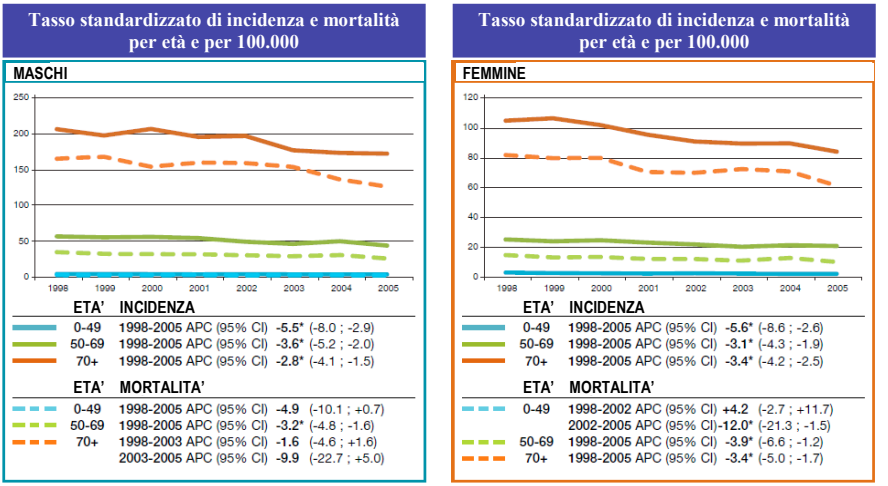
In Europa, il tumore dello stomaco è stato il più frequente fino alla metà del secolo scorso; negli ultimi decenni, ha registrato costanti diminuzioni nei tassi d'incidenza e mortalità. In termini assoluti, nell'ultimo decennio, tali diminuzioni si sono mostrate maggiori nei Paesi dell'Europa dell'Est rispetto a quelli dell'Europa dell'Ovest, dove si osservano, tuttavia, tassi di mortalità con valori più bassi. In particolare, nel 2004 i tassi di mortalità per tumore gastrico hanno raggiunto i valori più bassi in Svezia ed in Svizzera, con meno di 5/100.000 uomini e meno di 3/100.000 donne (1). Diminuzioni meno marcate si sono osservate in Russia ed in Bielorussia, con tassi di mortalità intorno a 27/100.000 negli uomini e 11/100.000 nelle donne, così come in altri Paesi dell'Europa dell'Est ed alcuni Paesi dell'Europa del Sud, dove questa patologia rimane un problema maggiore di sanità pubblica (1,2). Di conseguenza, il tumore dello stomaco rappresenta ancora la quarta causa di morte per tumore in Europa (2) e la seconda nel mondo, dopo il tumore del polmone (3).

In Italia, il tasso di mortalità è intorno a 10/100.000 negli uomini e 5/100.000 nelle donne (4), collocandosi a livello intermedio in Europa. Vi sono inoltre alcune aree del Centro-Nord con incidenza e mortalità del tumore dello stomaco ancora elevate.

Nel periodo 2003-2005, in Italia, il tasso standardizzato di incidenza per cancro gastrico si è attestato intorno a 18 casi per 100.000 (Figura 1). Questo cancro rappresenta il quinto tumore per frequenza e la quarta causa di morte per tumore in entrambi i sessi (5.2% di tutti i tumori negli uomini, 4.6% nelle donne). Incidenza e mortalità sono più elevate nell'Italia Centrale, seguita dal Nord e quindi dal Sud e dalle Isole. Sebbene, con l'eccezione di alcune aree geografiche della

Lombardia prealpina, sia consolidato il *trend* discendente dell'incidenza e della mortalità osservato nel corso degli ultimi decenni in Italia, come negli altri Paesi Occidentali, il cancro dello stomaco resta epidemiologicamente rilevante a causa del progressivo invecchiamento della popolazione, che espone ad un rischio più elevato di malattia (circa 170 casi per 100.000 nei maschi di età > 70 anni e circa 85 per 100.000 nelle donne della stessa fascia di età). Inoltre, la sopravvivenza a 5 anni rimane bassa (non superiore al 25%). Si stima che nel corso del 2010 saranno diagnosticati in Italia 7.621 nuovi casi di cancro gastrico tra gli uomini e 4.583 tra le donne (5).

Figura 1 Incidenza e mortalità per cancro gastrico in Italia (periodo '98-'05), per genere e fascia d'età (AIRTUM '09)



Epidemiol Prev anno 33 (4-5) luglio-ottobre 2009 supplemento 1 (5)

Allo scopo di fornire un quadro globale aggiornato dell'epidemiologia del tumore dello stomaco in Europa, sono stati rivisti gli andamenti di mortalità di lungo periodo, dal 1970 al 2007, nei Paesi che hanno fornito le informazioni, oltre che nell'intera Unione Europea (UE), utilizzando appositi modelli di regressione *joinpoint*, allo scopo di identificare le variazioni significative nelle tendenze di mortalità (6).

1.1 Epidemiologia descrittiva in Europa

Sono stati analizzati gli andamenti della mortalità per il tumore gastrico in 37 diversi Paesi Europei selezionati.
I dati ufficiali di mortalità per tumore gastrico sono stati ottenuti dalla banca dati di mortalità dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), disponibile su supporto elettronico, per gli anni dal 1970 al 2007, quando disponibili (7). I dati di certificazione di morte nei vari Paesi sono stati riclassificati secondo la Decima Revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie (C16) (8).
Le stime delle popolazioni residenti per ogni Paese sono state ricavate dai censimenti ufficiali provenienti anch'essi dalla banca dati OMS, per lo stesso periodo.
Le disponibilità dei dati forniti riguardano Ungheria, Slovacchia e Spagna fino al 2005; Bulgaria, Croazia, Danimarca, Germania, Lussemburgo, Portogallo, Federazione Russa e Ucraina fino al 2006. Inoltre, i dati di Portogallo e Spagna sono disponibili dal 1971; quelli di Germania dal 1973; quelli di Federazione Russa dal 1980; quelli di Ucraina dal 1982, eccetto i dati relativi agli anni 1983 e 1984. Infine, i dati della Repubblica Ceca sono disponibili dal 1986.
Per ogni Paese, sulla base delle matrici della certificazione di morte e della popolazione residente, sono stati calcolati i tassi di mortalità età-specifici per ogni anno e per ogni quinquennio di età, (dalle fasce 0, 1-4 anni, fino all'ultima fascia di età 85 anni e più). Sono stati poi calcolati i tassi standardizzati di mortalità per 100.000 uomini e donne per il tumore dello stomaco, utilizzando il metodo diretto sulla base della popolazione mondiale standard per ogni fascia di età (9), a scopo di confronto tra diversi Paesi e periodi temporali.
Successivamente, sono stati raggruppati i dati dei 27 Paesi appartenenti all'UE, che hanno fornito dati coerenti ed uniformi nel periodo in studio, escluso Cipro, i cui dati non erano disponibili.
Infine, per 23 Paesi selezionati e l'UE è stato applicato un modello statistico di regressione di tipo *joinpoint* (10) per identificare i periodi temporali nei quali si erano verificati cambiamenti significativi degli andamenti di mortalità (6).
La Tabella 1 mostra i tassi standardizzati di mortalità per tumore gastrico in uomini e donne nei diversi Paesi Europei, nei periodi 1985-89, 1995-99 e 2005-07 e le corrispondenti variazioni percentuali.

Tabella 1 Tassi standardizzati per età (popolazione mondiale) per tumore dello stomaco per 100.000 uomini e donne in diversi Paesi Europei nei quinquenni 1985-89, 1995-99 e 2005-07 e corrispondenti variazioni percentuali

	Uomini					*Donne*				
	'85-'89	*'95-'99*	*'05-'07*	*Variazione (%) '95-'99 / '85-'89*	*Variazione (%) '05-'07 / '95-'99*	*'85-'89*	*'95-'99*	*'05-'07*	*Variazione (%) '95-'99 / '85-'89*	*Variazione (%) '05-'07 / '95-'99*
Albania (1987-89)	15.74	15.79		0.31		6.81	6.79	.	-0.31	.
Armenia	21.63	14.60		-32.50		9.95	6.72	.	-32.48	.
Austria	18.62	11.62	6.92	-37.59	-40.46	9.17	6.17	3.85	-32.73	-37.65
Belgio	11.71	7.24	.	-38.18	.	5.51	3.20	.	-41.96	.
Bielorussia (1995, 1997-99/2007)	39.08	33.48	23.85	-14.32	-28.77	16.37	13.19	8.77	-19.46	-33.47
Bulgaria (2005-06)	20.87	15.91	13.41	-23.78	-15.73	11.23	8.13	6.16	-27.57	-24.26
Croazia (2005-06)	25.41	21.64	14.51	-14.85	-32.95	10.58	8.39	5.71	-20.72	-31.89
Danimarca (2005-06)	8.91	5.82	4.73	-34.67	-18.73	4.56	2.91	2.60	-36.21	-10.66
Estonia	31.01	25.66	19.63	-17.25	-23.52	14.68	11.26	8.72	-23.31	-22.51
Federazione Russa (2005-06)	44.49	33.48	25.59	-24.75	-23.55	18.99	13.90	10.44	-26.82	-24.86
Finlandia	14.74	8.86	5.97	-39.92	-32.64	8.18	4.50	3.43	-45.01	-23.74
Francia	9.82	6.82	5.29	-30.56	-22.50	3.90	2.55	1.93	-34.58	-24.42
Germania (2005-06)	16.28	11.02	7.43	-32.27	-32.64	8.37	5.86	3.96	-30.04	-32.45
Grecia	9.80	8.43	6.96	-13.97	-17.45	5.29	4.13	3.42	-21.93	-17.13

segue

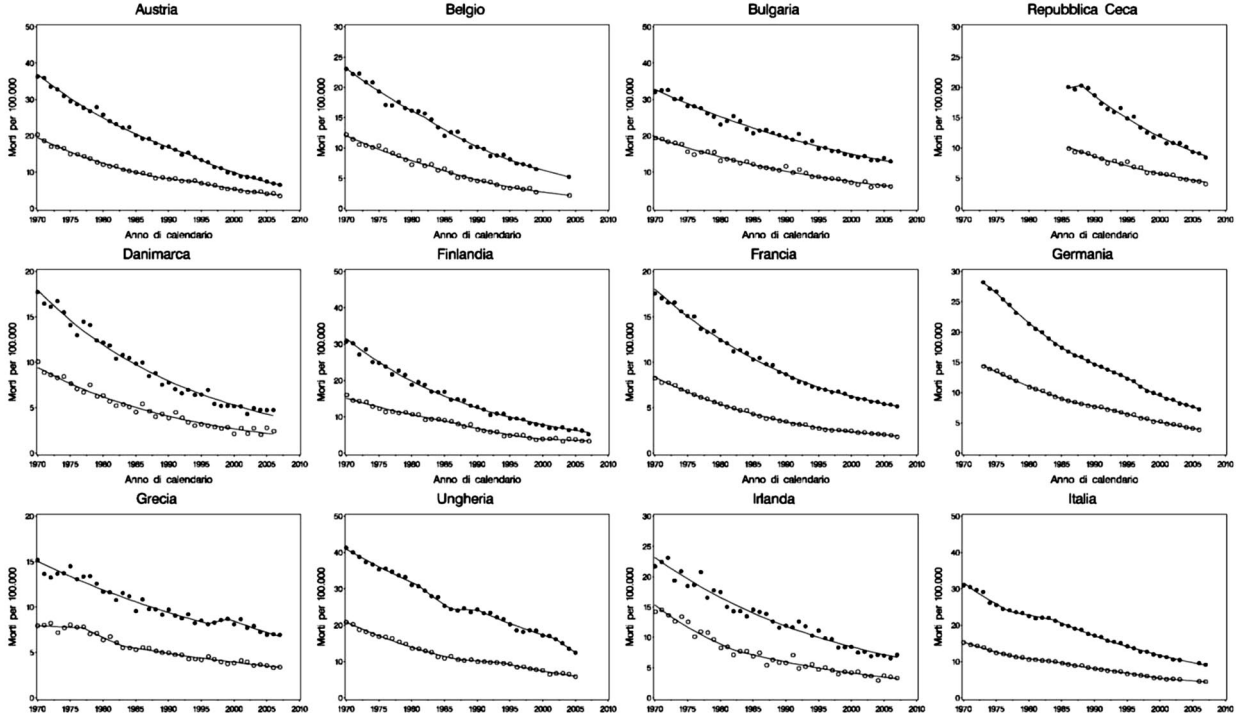
	Uomini					*Donne*				
	'85-'89	*'95-'99*	*'05-'07*	*Variazione (%) '95-'99 / '85-'89*	*Variazione (%) '05-'07 / '95-'99*	*'85-'89*	*'95-'99*	*'05-'07*	*Variazione (%) '95-'99 / '85-'89*	*Variazione (%) '05-'07 / '95-'99*
Irlanda	13.34	9.43	6.85	-29.28	-27.39	6.34	4.47	3.45	-29.39	-22.78
Islanda	19.91	10.07	5.56	-49.41	-44.82	6.79	4.43	3.66	-34.75	-17.30
Italia (2006-07)	19.05	13.01	9.31	-31.72	-28.44	8.95	6.12	4.47	-31.62	-26.91
Lettonia	31.45	24.52	19.69	-22.03	-19.71	14.24	10.32	7.81	-27.51	-24.31
Lituania	30.66	24.66	19.89	-19.57	-19.35	13.28	9.75	7.24	-26.62	-25.73
Lussemburgo (2005-06)	11.80	8.24	5.33	-30.15	-35.32	5.45	3.94	3.65	-27.65	-7.56
Malta	13.86	11.84	6.56	-14.60	-44.61	5.26	3.93	3.01	-25.32	-23.33
Norvegia	11.98	8.49	4.86	-29.13	-42.75	5.59	4.07	2.95	-27.28	-27.42
Paesi Bassi	14.12	9.25	6.16	-34.52	-33.40	5.61	3.76	2.94	-33.07	-21.83
Polonia (1995-96, 1999)	25.33	17.85	13.29	-29.51	-25.52	9.04	6.39	4.85	-29.31	-24.19
Portogallo (2005-06)	25.69	19.63	14.86	-23.56	-24.30	12.38	9.22	6.85	-25.53	-25.74
Regno Unito	13.81	8.79	5.51	-36.36	-37.34	5.73	3.61	2.38	-36.93	-34.20
Repubblica Ceca (1986-89)	20.00	13.47	8.91	-32.65	-33.85	9.40	6.61	4.35	-29.62	-34.23
Repubblica Moldova	21.04	19.06	16.48	-9.39	-13.54	9.38	7.68	7.46	-18.15	-2.82
Romania	19.44	16.93	14.90	-12.93	-11.98	7.68	6.49	5.41	-15.54	-16.56
Slovacchia (2005)	.	17.10	11.91	.	-30.36	.	6.60	5.69	.	-13.91
Slovenia	25.42	18.93	12.88	-25.50	-31.98	10.65	8.21	5.28	-22.89	-35.68

segue

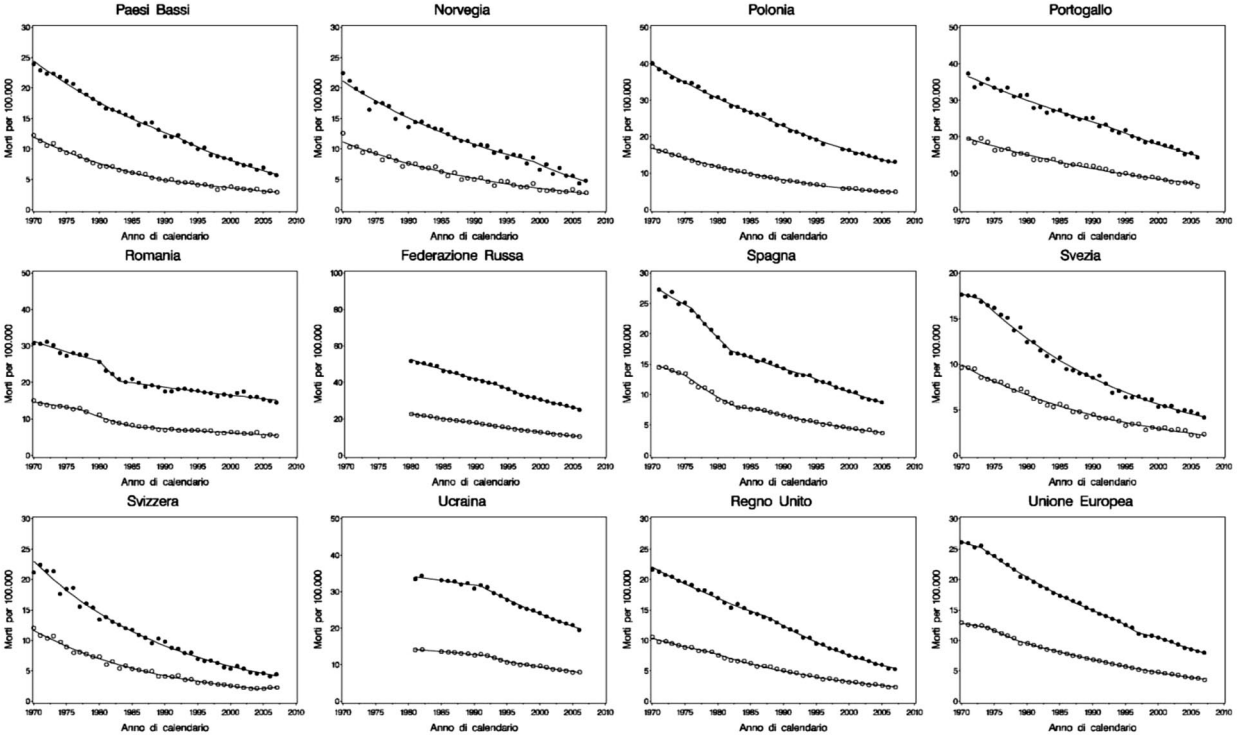
	Uomini					*Donne*				
	'85-'89	*'95-'99*	*'05-'07*	*Variazione (%) '95-'99 / '85-'89*	*Variazione (%) '05-'07 / '95-'99*	*'85-'89*	*'95-'99*	*'05-'07*	*Variazione (%) '95-'99 / '85-'89*	*Variazione (%) '05-'07 / '95-'99*
Spagna (2005)	15.46	11.64	8.70	-24.73	-25.19	7.27	4.99	3.65	-31.36	-26.80
Svezia	9.44	6.28	4.49	-33.50	-28.43	4.93	3.19	2.21	-35.23	-30.66
Svizzera	10.55	6.37	4.35	-39.59	-31.73	4.84	2.89	2.16	-40.21	-25.24
Ucraina (2005-06)	32.62	26.10	20.17	-19.99	-22.71	13.26	10.11	7.88	-23.79	-22.02
Ungheria (2005)	24.41	18.83	12.41	-22.85	-34.08	10.72	8.41	5.81	-21.57	-30.87
Uzbekistan (2005)	24.23	13.81	12.54	-42.99	-9.18	11.11	6.57	6.80	-40.86	3.60
Unione Europea (26)	16.43	11.42	8.23	-30.49	-27.96	7.51	5.21	3.69	-30.72	-29.07

In generale, per entrambi i sessi, i Paesi che mostrano i tassi di mortalità più bassi sono quelli dell'Europa del Nord e dell'Ovest, ovvero Svizzera, Svezia, Danimarca, Norvegia, Francia, Lussemburgo, Regno Unito, Islanda, Finlandia e Paesi Bassi. I valori nel periodo 2005-07 variano da circa 4 a 6/100.000 uomini e da circa 2 a 3/100.000 donne. I valori più alti si osservano nei Paesi dell'Europa dell'Est. Tra questi, i tassi di mortalità più elevati si sono osservati in Russia (con un tasso pari a circa 26/100.000 uomini e circa 10/100.000 donne, nel periodo 2005-07) ed in Bielorussia (con un tasso pari a circa 24/100.000 negli uomini e circa 9/100.000 nelle donne). Nel complesso, nell'UE si sono osservate diminuzioni tra il 28% ed il 30% nel periodo considerato, sia negli uomini sia nelle donne, raggiungendo un tasso di mortalità pari a circa 8/100.000 uomini e 4/100.000 donne, nel periodo 2005-07.
La Figura 2 mostra i risultati dell'analisi di regressione *joinpoint* degli andamenti di mortalità per tumore dello stomaco dal 1970 al 2007, quando disponibili, in 23 Paesi selezionati e nell'UE.

Figura 2 Analisi di regressione *joinpoint* dal 1970 al 2007, quando disponibile, della mortalità per tumore dello stomaco in diversi Paesi Europei selezionati.



segue


Paesi Bassi
Norvegia
Polonia
Portogallo
Romania
Federazione Russa
Spagna
Svezia
Svizzera
Ucraina
Regno Unito
Unione Europea
Morti per 100.000
Anno di calendario
Uomini ●——●; Donne ○——○

In entrambi i sessi, si osservano diminuzioni costanti nella mortalità per tumore gastrico, sebbene con tassi più elevati negli uomini rispetto alle donne. Tali diminuzioni risultano più marcate fino alla metà degli anni '90, per poi iniziare un livellamento nell'ultimo decennio, in particolare per i giovani, nei Paesi con tassi più bassi.
La diagnosi di carcinoma gastrico non pone particolari difficoltà ed i dati di certificazione di morte per questa patologia sono sufficientemente affidabili da lungo tempo, in modo da permettere di effettuare analisi inferenziali degli andamenti nella maggioranza dei Paesi Europei (2).
Gli andamenti sono stati analizzati attraverso l'applicazione di modelli di regressione *joinpoint* (6), un modello statistico sempre più utilizzato per descrivere gli andamenti dei tassi di mortalità nei diversi Paesi ed individuare, nel corso degli anni, eventuali cambiamenti significativi di tendenza. I risultati di queste analisi mostrano, da una parte, la considerevole e continua diminuzione osservata in tutte le aree geografiche d'Europa, dall'altra, un'indicazione di livellamento di tali diminuzioni negli anni più recenti, una volta raggiunti tassi di mortalità bassi. La tendenza attesa è quella di osservare diminuzioni sempre più lievi nel futuro.
Nel corso degli anni '90, il tumore gastrico, insieme al tumore del colon-retto e del polmone, ha contribuito maggiormente alla diminuzione della mortalità complessiva per tumori in Europa (11), con oltre 20.000 morti evitate ogni anno, rispetto ai tassi registrati alla fine degli anni '80. Anche assumendo una persistente diminuzione della mortalità per questo tumore nel prossimo decennio, come suggerito dalla presente analisi, il numero di morti evitate nel primo decennio di questo secolo non sarà superiore a 15.000. Questo numero rimarrà più alto nei Paesi dell'Europa centrale ed orientale e, soprattutto, nella Federazione Russa, dove il tumore gastrico rimane ancora una priorità a livello di sanità pubblica (1,12).

1.2 Fattori di rischio

Le ragioni della costante diminuzione della mortalità per tumore dello stomaco in Europa sono complesse e non del tutto comprese. Tra queste, quasi con certezza, vi è il miglioramento dell'alimentazione, sia per quanto riguarda l'ampia varietà della dieta, sia per quanto riguarda la conservazione degli alimenti, in particolare, in seguito al

diffondersi della refrigerazione (13-15), così come la diminuita prevalenza dell'infezione da *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) nelle generazioni più recenti (16) e la riduzione del fumo di sigarette, almeno per gli uomini (17).
In molti Paesi del mondo, si osserva una forte correlazione tra il consumo di sale ed alimenti salati e l'incidenza di tumore gastrico (15,18). Numerosi studi hanno esaminato questa relazione ed hanno generalmente trovato un aumento di 2 volte del rischio di tumore gastrico. Tale relazione è anche biologicamente plausibile, dato che il sale può causare danni allo strato protettivo della mucosa dello stomaco. Altri metodi di conservazione degli alimenti, così come gli alimenti affumicati, sono stati associati al tumore dello stomaco, anche se con scarsa evidenza.
L'infezione da *H.pylori* è associata al rischio di tumore gastrico. La plausibilità di un'associazione causale è supportata da una forte associazione tra questo batterio e lesioni precancerose, incluse gastriti croniche atrofiche e displasie. A livello mondiale, la prevalenza di infezione è molto alta soprattutto nei Paesi in via di sviluppo e, nelle coorti più vecchie, il batterio *H.pylori* può spiegare oltre il 50% di tutti i nuovi casi di tumore gastrico ed oltre il 5% di tutti i casi di tumore globale (19). L'eradicazione dell'*H.pylori* porta, nell'arco di alcuni anni, ad una sostanziale riduzione del rischio di carcinoma gastrico. In uno studio Finlandese, il rischio relativo scendeva a 0.14 (intervallo di confidenza, IC al 95%: 0.00-0.75), 5 anni o più dopo l'eradicazione. Tuttavia, rimane ancora qualche incertezza riguardo alla quantificazione di questa associazione nelle diverse popolazioni e gruppi di età. Inoltre, diversi ceppi di *H.pylori* mostrano differenze nella patogenesi ossia nell'abilità di generare una malattia. Infatti, la presenza del batterio *H.pylori* nelle biopsie gastriche, la gravità delle lesioni cancerose e, quindi, il rischio di tumore gastrico sembrano essere specifici dei ceppi batterici che possiedono il gene *CagA* (20,21).
Un altro importante fattore di rischio per il tumore gastrico è il fumo di sigarette. I fumatori hanno un rischio di contrarre questo tumore maggiore del 50-60% rispetto ai non fumatori. Questo indicherebbe che il fumo è responsabile di circa il 10% di tutti i casi di tumore gastrico (22) e la recente diminuzione della prevalenza di fumo nei maschi nei Paesi sviluppati potrebbe essere responsabile della diminuzione dei tassi di mortalità per tumore gastrico (17). In particolare, il fumo di sigaretta, sembra essere associato allo sviluppo di neoplasie del carcinoma del cardias.

L'alta prevalenza del batterio *H.pylori*, i diversi aspetti della conservazione degli alimenti, la dieta, così come il fumo di sigaretta spiegano ampiamente le diminuzioni più lievi nei tassi di mortalità per tumore gastrico nei Paesi dell'Europa orientale, rispetto a quelli dell'Europa occidentale ed altre aree sviluppate nel mondo. In Russia ed altri Paesi ex socialisti, la refrigerazione si è diffusa più tardi, ci sono state grandi carenze nella disponibilità e nella distribuzione degli alimenti ed il fumo di tabacco era più comune, soprattutto negli uomini (23).
Alcuni aspetti della dieta sono stati inoltre associati al tumore dello stomaco. In particolare, una dieta ricca in frutta e verdura è risultata favorevole ed una ricca in amidi e carni (conservanti) sfavorevole nei confronti del rischio di tumore dello stomaco (15,18). In uno studio caso-controllo condotto in Nord Italia, è stata presa in considerazione la dieta nel suo complesso (*dietary pattern*) sul rischio di tumore dello stomaco. Sono stati identificati tre *pattern* dietetici associati al tumore dello stomaco, uno definito "Dieta ricca in prodotti animali" con un rischio relativo di 2.13 (IC al 95%: 1.34-3.40), uno definito "Ad alto contenuto di amidi" con un rischio relativo di 1.67 (IC al 95%: 1.01-2.77) ed uno definito "Vitamine e fibre" con un rischio relativo di 0.60 (IC al 95%: 0.37-0.99) (Tabella 2).

Tabella 2 ***Odds ratios*** **(OR) di tumore dello stomaco e corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (IC) secondo il grado di appartenenza ai** ***pattern*** **dietetici**

Pattern dietetici	***Classi di quartili, OR (IC al 95%)***[a]				P_{trend}[c]
	I[b]	***II***	***III***	***IV***	
Dieta ricca in prodotti animali	1	1.08 *(0.64-1.80)*	1.47 *(0.90-2.40)*	2.13 *(1.34-3.40)*	0.0003
Ad alto contenuto di amidi	1	1.37 *(0.83-2.25)*	1.37 *(0.82-2.28)*	1.67 *(1.01-2.77)*	0.0463
Vitamine e fibre	1	0.84 *(0.53-1.32)*	1.00 *(0.64-1.56)*	0.60 *(0.37-0.99)*	0.0861

a Stime ottenute utilizzando un modello di regressione logistica condizionato per sesso ed età, aggiustato per anno di intervista, istruzione, indice di massa corporea, abitudine al fumo e storia familiare di tumore gastrico.

b Categoria di riferimento.

c *P-value* per il *trend* lineare.

Questi dati riassumono quindi un effetto sfavorevole di una dieta ricca in carni, grassi animali ed amidi, ed uno protettivo di un *pattern* dietetico ricco in frutta e verdura, sul rischio di tumore dello stomaco.
La prevenzione primaria del tumore gastrico potrebbe quindi essere potenzialmente possibile attraverso la dieta, incoraggiando le popolazioni ad alto rischio a diminuire il consumo di carni affumicate, insaccati ed alimenti conservati col sale e ad aumentare il consumo di frutta e verdura (24). La prevenzione può anche essere fatta attraverso l'eradicazione dell'infezione da *H.pylori*, in particolare nell'infanzia e nell'adolescenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer 2009; 125(3):666-73*
2. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol 2010; 21:1323-1360*
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin 2005; 55(2):74-108*
4. Malvezzi M, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C, Decarli A. Cancer mortality in Italy, 2003. *Tumori 2009; 95(6):655-64*
5. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto AIRTUM 2009: I trend dei tumori negli anni duemila (1998-2005). *Epidemiol Prev anno 33 (4-5) luglio-ottobre 2009 supplemento 1*
6. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med 2000; 19(3):335-51*
7. World Health Organization Statistical Information System. WHO mortality database Available at: *http://www3.who.int/whosis/menu.cfm/ 2010*
8. World Health Organization. International Statistical Classification of Disease and related Health Problems: 10th revision. *Geneva World Health Organization 1992*
9. Doll R, Smith PG. Comparison between registries: age-standardized rates. *Vol IV IARC Sci Publ No. 42. In Waterhouse JAH, Muir CS, Shanmugaratnam K et al. (eds) Cancer Incidence in Five Continents, Edition Lyon IARC 1982; 671-5*
10. National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program, version 3.3.1. Available at: *http://srab.cancer.gov/joinpoint/ 2008*

11. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1988-1997: the fall may approach 80,000 deaths a year. *Int J Cancer 2002; 98(4):636-7*
12. La Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Evstifeeva T, Boyle P. Cancer mortality in the USSR, 1986-88. *Int J Cancer 1991; 49(5):678-83*
13. La Vecchia C, Munoz SE, Braga C, Fernandez E, Decarli A. Diet diversity and gastric cancer. *Int J Cancer 1997; 72(2):255-7*
14. La Vecchia C, Franceschi S. Nutrition and gastric cancer with a focus on Europe. *Eur J Cancer Prev 2000; 9(5):291-5*
15. Shibata AJP. Stomach cancer. In Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. *(eds): Cancer epidemiology and prevention, Edition 3th New York Oxford University Press 2006; pp 707-20*
16. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev 2000; 22(2):283-97*
17. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control 2008; 19(7):689-701*
18. La Vecchia C, Franceschi S. Nutrition and gastric cancer. *Can J Gastroenterol 2000; 14(suppl D):51D-54D*
19. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer 2006; 118(12):3030-44*
20. Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S, Kleter B, Canzian F, Vivas J, Lopez G, Colin D, Munoz N, Kato I. Helicobacter pylori cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst 2007; 99(17):1328-34*
21. Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F, Gomes AT, Barreira R, Figueira P, Salgado C, Belo L, Peixoto A, Bravo JC, Bravo LE, Realpe JL, Plaisier AP, Quint WG, Ruiz B, Correa P, van Doorn LJ. Helicobacter pylori genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol 2001; 158(2):647-54*
22. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. *Vol 83 Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon 2004*
23. Shafey O, Dalwick S, Guindon G. Tobacco Control Country Profiles 2003. *Atlanta, Georgia American Cancer Society 2003*
24. Bertuccio P, Edefonti V, Bravi F, Ferraroni M, Pelucchi C, Negri E, Decarli A, La Vecchia C. Nutrient dietary patterns and gastric cancer risk in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(11):2882-6*

2.0 ANATOMIA PATOLOGICA

2.1 Distribuzione anatomica
2.2 Aspetti macroscopici
2.3 Campionamento
2.4 Aspetti microscopici
2.5 Il carcinoma in fase iniziale (*Early Gastric Cancer*)
2.6 Il ruolo dell'immunoistochimica nella definizione di HER2
2.7 La valutazione della neoplasia intraepiteliale (displasia)
2.8 Adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea

2.1 Distribuzione anatomica

I carcinomi dello stomaco che originano nello stomaco distale (antro e corpo) presentano alcune caratteristiche differenti rispetto a quelli che insorgono nella regione cardiale. Nelle ultime decadi, si è assistito ad una progressiva diminuzione dell'incidenza del carcinoma dello stomaco distale nei Paesi Occidentali: essa consegue verosimilmente alla riduzione della prevalenza dell'infezione da *H.pylori* (1). Al contrario, l'incidenza del carcinoma della regione cardiale è in aumento, analogamente a quanto osservato per l'adenocarcinoma del III inferiore dell'esofago; le ragioni di questo aumento sono controverse. E' difficile stabilire la sede esatta del cardias da un punto di vista topografico, altrettanto difficoltoso pertanto risulta essere la definizione di neoplasie dello stomaco con sede cardiale. Il principale motivo di incertezza riguarda la definizione stessa di carcinoma della regione cardiale; mentre è infatti agevole definire la sede di insorgenza sia del carcinoma dello stomaco distale sia di quello limitato al III esofageo inferiore, soprattutto se associato ad esofago di Barrett, risulta invece difficile definire quella del carcinoma del cardias. Soprattutto nelle neoplasie in fase avanzata, è spesso impossibile riconoscere la sede di origine e quindi separare i carcinomi dell'esofago distale che si estendono allo stomaco da quelli dello stomaco prossimale che si estendono all'esofago: per queste neoplasie, il termine di carcinoma della giunzione gastroesofagea appare più appropriato (2). Questo problema rende difficile interpretare i dati epidemiologici dei *trend* del carcinoma del cardias, soprattutto in termini retrospettivi. Da un punto di vista istopatologico e molecolare, il carcinoma della giunzione gastroesofagea appare più simile all'adenocarcinoma

esofageo (3,4). In particolare, il carcinoma del cardias, oltre a mostrare un *trend* d'incidenza crescente, non appare significativamente associato all'infezione da *H.pylori* ne' alla gastrite atrofico-metaplastica e si correla con la presenza di malattia da reflusso gastroesofageo (5); raramente presenta istotipo diffuso (sec. Lauren), essendo spesso un adenocarcinoma a struttura tubulare o papillare. Non sono infine note alterazioni molecolari che consentano di differenziare il carcinoma del cardias (o della giunzione gastroesofagea) da quello del III esofageo inferiore. Appare quindi opportuno separare i carcinomi della regione cardiale/giunzione gastroesofagea rispetto a quelli dello stomaco distale. La classificazione TNM AJCC/UICC 2010 recepisce questa distinzione e classifica i carcinomi della giunzione gastroesofagea insieme a quelli dell'esofago differenziandoli nettamente dai carcinomi dello stomaco (6) (vedi sottocap. 2.8); la trattazione che segue si riferisce esclusivamente a quest'ultimi.

2.2 Aspetti macroscopici

La descrizione degli aspetti macroscopici del carcinoma gastrico in fase iniziale (*Early Gastric Cancer,* EGC) ed in fase avanzata fanno riferimento a due classificazioni distinte. L'EGC è una neoplasia maligna epiteliale dello stomaco confinata alla mucosa o che infiltra anche la sottomucosa; viene classificata secondo il suo aspetto superficiale, come definito da una classificazione macroscopica endoscopica (Tabella 1), proposta dalla *Japanese Gastroenterological Endoscopic Society* (7).

Tabella 1 Classificazione macroscopica dell'EGC

Tipo	***Definizione***	***Macroscopia***
I	Protrudente	Lesione vegetante polipoide.
II a	Superficiale rilevato	Lesione piatta che ispessisce la mucosa, per meno di 0.5 cm.
II b	Superficiale piatto	Lesione senza rilievo della mucosa.
II c	Superficiale depresso	Lesione simil-ulcerosa, la cui base è costituita da neoplasia.
III	Ulcerato	Lesione ulcerata, neoplasia limitata dai bordi dell'ulcerazione.

Per quanto l'aspetto macroscopico mostri qualche correlazione con il tipo istologico, esso non fornisce alcuna informazione prognostica significativa. La maggioranza degli EGC di tipo II insorge sulla piccola curva a livello angolare ovvero nella zona di transizione tra mucosa antrale ed ossintica. Esiste inoltre una classificazione degli EGC proposta da Kodama et al. (8), che prende in considerazione aspetti macro- e microscopici e che sarà trattata successivamente. La maggioranza degli EGC presenta una limitata estensione superficiale, di regola compresa tra 1 e 4 cm: sono tuttavia osservabili anche forme superficialmente più estese (*superficial spreading* EGC) e lesioni < 5 mm (*minute cancers*).
L'aspetto macroscopico del carcinoma in fase avanzata viene definito secondo la classificazione di Borrmann (9): essa prevede neoplasie polipoidi (tipo I), esofitiche/fungiformi (tipo II), ulcerate (tipo III) e diffusamente infiltranti (tipo IV). Gli aspetti polimorfi del carcinoma gastrico richiedono che la loro classificazione possa prevedere anche la combinazione di più tipi macroscopici. Quando un carcinoma di tipo IV infiltra ampiamente le pareti dello stomaco, riducendolo ad un organo senza peristalsi, la lesione viene anche definita "linite plastica". Analogamente a quanto citato per il carcinoma in fase iniziale, anche per il carcinoma avanzato l'aspetto macroscopico presenta una significativa correlazione con l'istotipo, ma non fornisce quelle informazioni prognostiche applicabili nella pratica clinica riconducibili alla stadiazione TNM (vedi cap. 10.0). Peraltro, i tipi I e II di Borrmann corrispondono spesso a neoplasie a struttura ghiandolare (di tipo intestinale sec. Lauren), mentre il tipo IV di regola corrisponde ad un carcinoma a cellule non-coese (di tipo diffuso sec. Lauren).

2.3 Campionamento

Una corretta descrizione macroscopica ed un campionamento adeguato del materiale chirurgico costituiscono la base per un'esatta definizione della neoplasia sia in termini di stadiazione sia di istotipo. Dato che il ruolo del patologo in questa fase è quello di fornire una diagnosi istologica accurata che comprenda tutti i dati necessari per definire la prognosi e la necessità di ulteriori trattamenti, il campionamento del materiale e la scelta dei blocchetti rappresentano un momento cruciale. Sono disponibili in proposito accurate linee

guida edite dal *Royal College of Pathologists* e dal *Cancer Committee of the College of American Pathologists* (10-12). Per quanto una completa descrizione dei requisiti del campionamento macroscopico sia al di là dei limiti di questo documento, vengono riassunti di seguito gli elementi più importanti:

- idealmente, il campione dovrebbe essere esaminato a fresco, aperto di regola lungo la grande curvatura, fissato su un supporto di sughero e lasciato fissare per > 24 ore. Il tipo di campione (gastrectomia parziale o totale) e la sede della neoplasia devono essere indicate nel *report* anatomo-patologico;
- per quanto sia difficile definire il minimo numero di blocchetti di neoplasia necessari, il campionamento deve consentire di definire il massimo livello di invasione della neoplasia. In genere, 4 blocchetti di neoplasia sono sufficienti. Negli EGC è consigliabile includere tutta la lesione;
- qualsiasi altra lesione (polipi, erosioni ecc.), oltre alla neoplasia, deve essere sottoposta ad indagine microscopica;
- poiché l'interessamento della sierosa influenza il criterio T del TNM, è opportuno marcare con china la superficie sierosa nell'area di massima invasione, in modo da renderne agevole il riconoscimento microscopico;
- tutti i linfonodi presenti nel campione devono essere sottoposti ad analisi microscopica. E' possibile suddividere i linfonodi regionali per sede, ma questo non è strettamente necessario, poiché il TNM definisce la categoria N sulla base del solo numero di linfonodi metastatici. Per quanto non esista un consenso universale sul minimo numero di linfonodi richiesto, è opinione condivisa che debbano essere reperiti almeno 15 linfonodi per una stadiazione accurata (12). La chemioterapia neoadiuvante rende particolarmente difficoltoso il reperimento dei linfonodi;
- occorre definire la distanza minima tra la neoplasia ed i margini chirurgici distale e prossimale. L'esame microscopico dei margini chirurgici può essere condotto su sezioni traversali, se la neoplasia è distante dal margine. Per neoplasie contigue al margine di sezione, l'effettiva distanza dal margine ed il suo eventuale coinvolgimento si apprezzano meglio su sezioni longitudinali multiple, previa chinatura del margine. Lo studio del margine

circonferenziale è da riservare alle sole neoplasie della giunzione gastroesofagea;

- lo studio della mucosa gastrica ha fornito informazioni importanti per la comprensione del processo di cancerogenesi gastrica. E' opportuno quindi esaminare anche campioni di mucosa non-neoplastica per definire il *background* mucosale sul quale è insorta la neoplasia. Laddove le dimensioni della neoplasia lo consentano, l'esame della mucosa di piccola e grande curva con la tecnica degli *swiss rolls* fornisce un quadro completo della topografia ed estensione delle lesioni cancro-associate (13);
- i moderni *software* di refertazione consentono di compilare un "blocco note" nel quale mantenere traccia del campionamento eseguito e della numerazione dei blocchetti, elementi essenziali per eventuali revisioni successive.

2.4 Aspetti microscopici

Il carcinoma gastrico è caratterizzato da ampia eterogeneità intratumorale e non è raro osservare casi in cui coesistono aspetti citologici ed architetturali differenti. Questa eterogeneità costituisce il principale ostacolo per la classificazione istologica del carcinoma gastrico. Le classificazioni di gran lunga maggiormente utilizzate sono quelle della WHO (2) e quella di Lauren (14).
La ***classificazione WHO*** si basa sul riconoscimento del tipo istologico predominante: essa prevede 4 tipi istologici più frequenti (carcinoma tubulare, papillare, mucinoso ed a cellule ad anello con castone, dette anche cellule a sigillo) ed alcune varianti rare (carcinoma epatoide, carcinoma con stroma linfoide, corioncarcinoma, carcinoma adenosquamoso, squamoso, indifferenziato ed a piccole cellule). Oltre a questi istotipi, sono stati descritti carcinomi misti endocrini-esocrini, carcinomi a cellule parietali, carcinomi epatoidi, carcinomi embrionali, corioncarcinomi e tumori del seno endodermico: tutti di eccezionale rarità.

- Il *carcinoma tubulare* è caratterizzato dalla presenza di formazioni ghiandolari di dimensioni variabili, distorte, con dilatazioni e ramificazioni, a configurazione tubulare od acinare; le cellule che le rivestono sono tra loro "coesive", più frequentemente colonnari o

cubiche, possono contenere mucine intra-citoplasmatiche più o meno abbondanti, fino ad assumere un aspetto caliciforme. Anche i lumi ghiandolari possono contenere muco e risultarne dilatati. Alcuni tumori sono costituiti da cellule con citoplasma chiaro: quando esse sono prevalenti, la neoplasia corrisponde al cosiddetto carcinoma piloro-cardiale della classificazione di Mulligan (15). Una variante poco differenziata del carcinoma tubulare è rappresentata dal carcinoma solido, in cui la formazione di ghiandole è molto ridotta e prevalgono gli aspetti di tipo midollare. Alcuni carcinomi a struttura solida si accompagnano ad un rilevante infiltrato linfoide costituito in prevalenza da linfociti T CD8+ e molti di essi presentano espressione nucleare di EBV (16).

- Il *carcinoma papillare* è costituito da strutture arborizzate caratterizzate da un *core* fibrovascolare rivestito da cellule epiteliali coesive, che presentano caratteristiche citologiche analoghe a quelle dei carcinomi tubulari. Il grado di atipia citologica è variabile e può raggiungere gradi elevati. Sono possibili commistioni tra strutture papillari e tubulari. Spesso i carcinomi papillari sono estesamente angioinvasivi.

- Il *carcinoma mucinoso* è caratterizzato dalla presenza di mucine extracellulari in > 50% della neoplasia. Tali accumuli producono la formazione di laghi di muco nell'interstizio e questo li distingue ad esempio dai carcinomi tubulari o papillari con produzione di muco all'interno delle strutture ghiandolari. Se ne riconoscono una forma ben differenziata, in cui strutture simil-ghiandolari incomplete costituite da cellule colonnari coesive flottano in laghi di muco ed una forma poco differenziata, in cui cellule mucosecernenti isolate o in piccoli aggregati sono disperse nei laghi di muco. Da un punto di vista strutturale, si possono distinguere neoplasie con un *pattern* di crescita di tipo "espansivo", a basso grado di malignità (carcinoma muconodulare) (17), da neoplasie che presentano un *pattern* di crescita di tipo "infiltrativo", ad alto grado di malignità.

- Il *carcinoma con cellule a sigillo* è caratterizzato dalla presenza di cellule non-coesive, il cui citoplasma è disteso dalla presenza di muco ed il nucleo compresso e dislocato eccentricamente dai granuli di mucina. Possono coesistere strutture microghiandolari, ma la formazioni di ghiandole differenziate non è una caratteristica di tali tumori. Le cellule possono formare cordoni od aggregati e

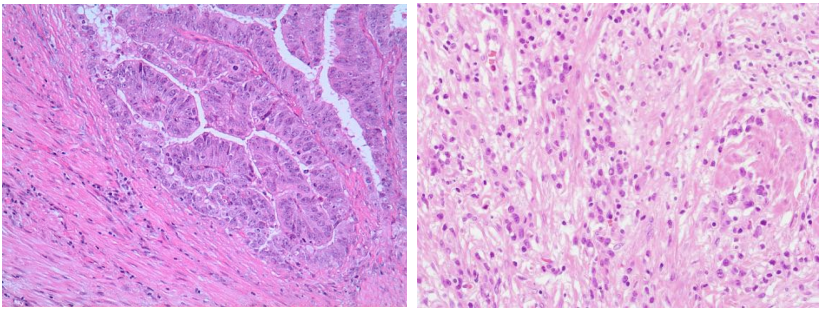
presentano un *pattern* di crescita tipicamente "infiltrativo". Nella loro componente infiltrante, queste neoplasie spesso evocano una reazione desmoplastica di entità variabile, la cui espressione più tipica è costituita dalla cosiddetta "linite plastica". Le cellule della componente invasiva possono perdere la capacità di produrre mucine e presentarsi come elementi di piccole dimensioni, a volte simili alle cellule non-epiteliali della reazione desmoplastica ed infiammatoria. Questo fenomeno può rendere difficoltosa la valutazione del reale grado di invasione e dello stato dei margini chirurgici; in questi casi è consigliabile utilizzare anticorpi anti-citocheratine nella valutazione microscopica. I carcinomi a cellule a sigillo producono tipicamente un *pattern* metastatico linfonodale di tipo "sinusale embolico", del tutto simile a quello osservabile nel carcinoma lobulare della mammella, il cui riconoscimento può risultare problematico nei casi meno eclatanti e che si giova delle colorazioni per le mucine o dell'immunoistochimica con anticorpi anti-citocheratine.

La descrizione delle varianti "rare" del carcinoma gastrico, precedentemente elencate, va oltre le finalità di questo documento. E' comunque opportuno ricordare che i carcinomi a struttura solida, poco differenziati ed a piccole cellule possono risultare di natura endocrina: tale differenziazione può essere evidenziata utilizzando anticorpi anti-cromogranina A ed anti-sinaptofisina.

La ***classificazione di Lauren*** (14) ha trovato grande diffusione ed applicazione, soprattutto per la sua semplicità. Essa distingue due tipi principali di carcinoma, quello di "tipo intestinale" e quello "diffuso". I casi che non rientrano nelle caratteristiche delle due forme principali, quali ad esempio il carcinoma indifferenziato sec. WHO, vengono definiti "inclassificabili". Le neoplasie che presentano entrambi gli aspetti vengono classificate come "tipo misto". Le caratteristiche principali del carcinoma di tipo intestinale sono la formazione di strutture ghiandolari differenziate (tubulari o papillari), costituite da cellule coesive che infiltrano la parete gastrica in forma discreta e con un *pattern* di crescita prevalentemente espansivo (Figura 1A): esempi principali di carcinomi di "tipo intestinale" sono i carcinomi tubulari, papillari e mucinosi ben differenziati della classificazione WHO. Il termine di "tipo intestinale" si riferisce non tanto al tipo di differenziazione od istotipo, ma al fatto che la maggior parte di tali neoplasie insorge in un contesto di gastrite atrofico-metaplastica (cosiddetta *environmental gastritis* secondo Correa) (18), la cui

principale caratteristica è l'estensione della metaplasia intestinale nello stomaco. Infatti, studi successivi (19,20) hanno chiaramente dimostrato la frequente espressione di marcatori di differenziazione sia gastrica sia intestinale in entrambi i tipi di Lauren: i carcinomi di "tipo intestinale" e quelli "diffusi". Il carcinoma "diffuso" è invece caratterizzato dalla presenza di cellule non o poco coesive, che infiltrano la parete gastrica con un *pattern* di tipo "infiltrativo" (Figura 1B).
Partendo dalla classificazione di Lauren, Carneiro et al. (21) separano, nell'ambito delle forme intestinali, un tipo ghiandolare da quello solido e considerano, oltre al carcinoma a cellule isolate (simile al diffuso di Lauren), un tipo misto.

Figura 1A-B **Istotipi del carcinoma gastrico sec. Lauren. Il carcinoma di tipo intestinale è caratterizzato da cellule coese che formano ghiandole ed invadono in modo espansivo (A). Il carcinoma di tipo diffuso è caratterizzato da cellule non-coese che non formano ghiandole e mostrano un *pattern* infiltrativo (B)**



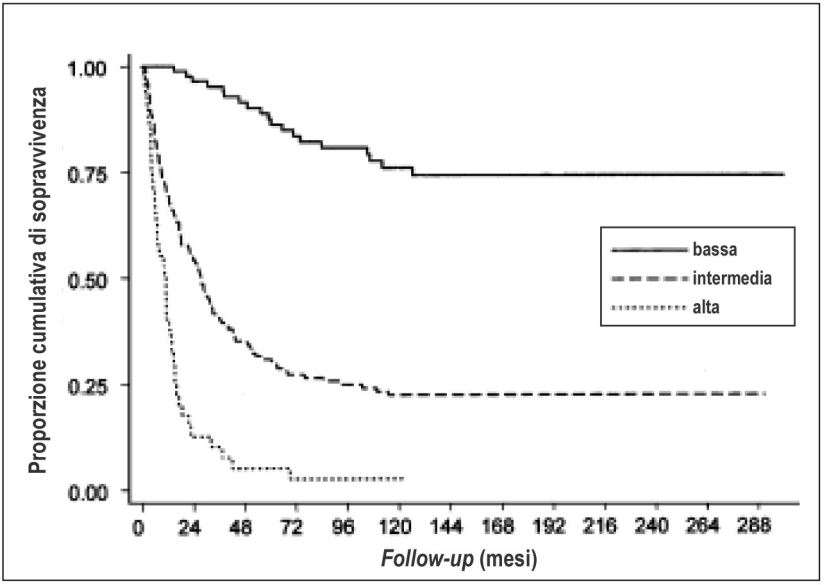
(A) (B)

L'associazione con la metaplasia intestinale diffusa è infrequente. Esempi principali di carcinoma "diffuso" sono rappresentati dal carcinoma a cellule a sigillo e dal carcinoma mucinoso poco differenziato della classificazione WHO. Inoltre, considerato l'approccio semplice di questa classificazione, la definizione di Lauren ha trovato conforto nei dati epidemiologici, che hanno dimostrato la maggior prevalenza delle forme di "tipo intestinale" nelle regioni ad elevata incidenza di carcinoma gastrico (18) e dal differente *pattern* di diffusione metastatica, prevalentemente epatica per il carcinoma di "tipo

intestinale" e la diffusione peritoneale (comprendente il tumore di Krukenberg) per il tumore "diffuso". La possibilità che tumori a struttura ghiandolare e con cellule coesive (ovvero di tipo intestinale sec. Lauren) presentino un *pattern* di crescita di tipo infiltrante ha indotto Ming (22) a proporre una classificazione basata su questo tipo di diffusione. Questa classificazione distingue i carcinomi con crescita di tipo "espansivo" dai carcinomi di tipo "infiltrante": i primi crescono longitudinalmente rispetto alle pareti dello stomaco, sostituendosi alle strutture proprie della parete gastrica e presentando una netta demarcazione periferica rispetto ai tessuti circostanti, mentre i secondi mostrano una crescita tentacolare che permea, ma non sostituisce le strutture invase ed i cui margini sono scarsamente definiti.
Per quanto sia la classificazione WHO sia quella di Lauren e quella di Ming siano utili per definire le caratteristiche microscopiche prevalenti del carcinoma gastrico, il loro contributo alla definizione prognostica è assai limitato. Alcuni studi hanno dimostrato ad esempio una peggiore prognosi per i carcinomi a cellule a sigillo rispetto a quelli tubulari e papillari sec. WHO ed una più elevata mortalità per i carcinomi diffusi (sec. Lauren) ed "infiltranti" (sec. Ming) rispetto a quelli di "tipo intestinale" ed a quelli "espansivi", ma lo *score* prognostico predittivo di tali classificazioni è generalmente ritenuto poco attendibile e certamente assai inferiore alla stadiazione sec. TNM.
Un tentativo di differenziare forme ad alta e bassa malignità è stato recentemente proposto da Solcia et al. (17,23,24) combinando aspetti strutturali e citologici. Vengono identificate alcune varianti istologiche a basso grado di malignità (carcinomi con ricco infiltrato linfoide CD8+ intra- o peri-tumorale, carcinomi tubulari ben differenziati, carcinomi muconodulari e carcinomi diffusi desmoplastici di basso grado) ed altre varianti con prognosi altamente sfavorevole (carcinomi anaplastici e mucinosi infiltrativi), che appaiono caratterizzate da un comportamento prognostico significativamente differente rispetto ai più comuni carcinomi a cellule coesive e di tipo diffuso "ordinari" (Figura 2).
Considerando pari a 1 l'*hazard ratio* delle forme a basso grado, quello dei carcinomi a cellule coesive e di tipo diffuso "ordinari" è risultato 6 volte e quello delle forme ad alto grado 17 volte maggiore. Per quanto tale proposta classificativa richieda ulteriori conferme e validazione, sia per quanto riguarda l'effettivo impatto prognostico sia per la reale consistenza numerica delle forme a basso ed alto grado di malignità, l'approccio di ricercare piccoli sottogruppi a comportamento

biologico differente rispetto alle forme assai più comuni, cosiddette "ordinarie", appare interessante.

Figura 2 Sopravvivenza in base alla classificazione in forme a bassa ed alta malignità, rispetto a quelle cosiddette "ordinarie", a malignità intermedia (da Solcia et al. 2009 mod.)



2.5 Il carcinoma in fase iniziale (*Early Gastric Cancer*)

I principali fattori che determinano la prognosi del carcinoma gastrico sono rispettivamente la presenza di metastasi linfonodali ed il livello di invasione della parete gastrica. L'EGC corrisponde ad una neoplasia confinata alla mucosa o che infiltra anche la sottomucosa, indipendentemente dalla presenza di metastasi linfonodali (25). Tuttavia, l'inclusione tra gli EGC dei casi con interessamento linfonodale è stata oggetto di critiche (26), in considerazione del fatto che il termine di EGC implica un'elevata curabilità, mentre i casi di EGC N+ mostrano sopravvivenze inferiori a quelle dei carcinomi

T2N0 (27). L'EGC è caratterizzato da un tasso di sopravvivenza migliore rispetto al carcinoma avanzato, compreso tra 80% e 90%. Tuttavia, gli EGC che interessano la sottomucosa in profondità mostrano un comportamento biologico diverso rispetto alla generalità degli EGC, in termini di maggiore frequenza di metastasi linfonodale e di minore sopravvivenza. Per questo motivo, Kodama (8) ha proposto di suddividere gli EGC secondo una serie di caratteristiche istologiche che sono riassunte in Tabella 2: si distinguono carcinomi *small mucosal* e *superficially spreading*, la cui invasione è limitata alla mucosa o alla porzione superficiale della sottomucosa, e forme penetranti (Pen A e B), in cui l'invasione neoplastica interessa gli strati profondi della sottomucosa.

Tabella 2 Classificazione dell'EGC secondo le modalità di crescita

	Tipo EGC		
	Small mucosal (≤ 4 cm)	***Pen A***	***Pen B***
	Super (> 4 cm)		
Invasione sottomucosa	assente/lieve	profonda	profonda
Modalità di crescita	=	espansivo	infiltrante
Muscularis mucosae	=	distrutta	fenestrata
Tipo istologico	intestinale o difffuso	intestinale	diffuso
Invasione venosa	no	frequente	no
Metastasi linfonodi	rare	frequenti	rare
Metastasi epatiche	no	entro 3 anni	no

Tale classificazione è importante in quanto consente di distinguere e separare una variante di EGC (Pen A), il cui comportamento biologico è sostanzialmente diverso dagli altri. Gli EGC tipo Pen A mostrano infatti sia una maggiore frequenza di metastasi linfonodali rispetto agli altri EGC (37% vs 7%) sia una peggiore sopravvivenza: 74% e 67% a 5 e 10 anni, rispettivamente (28). La classificazione secondo Kodama (Pen) della neoplasia dovrebbe quindi essere descritta nel *report* istologico degli EGC.

2.6 Il ruolo dell'immunoistochimica nella definizione di HER2

Numerosi anticorpi sono stati utilizzati per studiare le caratteristiche differenziative (MUC 1-6, pepsinogeni, CAR-5, Cdx2, CD10 ecc.) e le alterazioni molecolari del carcinoma gastrico (p53, E-cadherina, β-catenina, Smad4, VEGF, ecc.); la variabile espressione di tali molecole ha consentito di conoscere meglio gli aspetti differenziativi e le alterazioni di espressione molecolare che caratterizzano la cancerogenesi gastrica (vedi cap. 4.0). Tuttavia, nessuno di essi ha sinora fornito dati realmente utilizzabili nella pratica clinica per una definizione prognostica e predittiva. Recentemente, è stato concluso uno studio clinico che ha dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione per i pazienti che presentavano carcinomi gastrici o della giunzione esofago-gastrica con iperespressione e/o amplificazione di HER2 e sottoposti a terapia con Trastuzumab (29). L'iperespressione/amplificazione di HER2 è presente in una minoranza di carcinomi gastrici (circa il 20%), è limitata agli istotipi "intestinali" sec. Lauren (circa il 30%), essendo del tutto rara nel carcinoma di tipo diffuso (< 5%).
Avendo l'*European Medicines Agency* (EMEA) recentemente approvato l'uso di Trastuzumab nel carcinoma gastrico (30), è verosimile che la valutazione dello stato di HER2 rientrerà tra i requisiti richiesti per la valutazione diagnostica morfologico/molecolare del carcinoma gastrico, almeno nei casi in fase localmente avanzata o metastatica. I parametri per la valutazione dell'iperespressione di HER2 nel carcinoma della mammella sono ben codificati, invece quelli da utilizzare nel carcinoma gastrico sono attualmente in fase di definizione (31,32). Le principali differenze nelle modalità di valutazione del carcinoma dello stomaco rispetto a quello mammario sono legate alla maggiore eterogeneità dell'espressione di HER2 nello stomaco ed al fatto che la valutazione viene generalmente richiesta su biopsie endoscopiche, nei casi di carcinomi localmente avanzati o metastatici, con evidenti problematiche legate alla quantità di tessuto neoplastico disponibile ed al suo grado di espressione.
Attualmente, nella valutazione dell'espressione di HER2 viene utilizzato come criterio di positività una percentuale ≥ 10% di cellule neoplastiche positive, in campioni chirurgici, oppure un *cluster* ≥ 5 di cellule coese HER2-positive, in campioni bioptici.
A differenza del carcinoma mammario, le cellule HER2-positive del carcinoma gastrico presentano una colorazione di membrana di regola

incompleta e limitata alle zone basolaterali. E' stata recentemente pubblicata una serie di raccomandazioni pratiche per la valutazione dell'espressione di HER2 nello stomaco (32). Per la definizione di un caso HER2-positivo viene richiesto un elevato grado di espressione in immunoistochimica (+++) od un grado di espressione intermedia (++), confermato dall'amplificazione genica ovvero da un esame FISH positivo. In conclusione, la valutazione dello stato di HER2 richiede prima l'utilizzo dell'immunoistochimica e successivamente, solo in alcuni casi, la conferma con FISH. Il beneficio della terapia con Trastuzumab sembra limitato ai casi con espressione immunoistochimica +++ o con espressione ++ e positività alla FISH, ma non ai casi con positività alla FISH e senza una espressione significativa dell'immunoistochimica (29).

2.7 La valutazione della neoplasia intraepiteliale (displasia)

Il significato della neoplasia intraepiteliale (*Non Invasive Neoplasia*, NIN) o displasia nella storia naturale del carcinoma gastrico verrà trattato nel sottocap. 5.1. Con il termine di NIN ci si riferisce ad una proliferazione ghiandolare caratterizzata da atipie citologiche ed alterazioni strutturali, che non presenta aspetti invasivi nei confronti della tonaca propria (33,34). Gli aspetti istologici della NIN a livello gastrico ed i criteri per diagnosticarla non sono sostanzialmente differenti rispetto a quelli della NIN in altre sedi del tratto gastroenterico e, in particolare, rispetto alla displasia su esofago di Barrett ed alla displasia in corso di malattie infiammatorie croniche intestinali. Rispetto al colon-retto, in cui la displasia si presenta in prevalenza in forma polipoide/adenomatosa, la maggior parte delle NIN a livello gastrico si presenta in forma piatta. La NIN viene classificata in forme a basso ed ad alto grado: l'uso di tali categorie consente una maggiore riproducibilità diagnostica interosservatore (34). Per una corretta valutazione della NIN è necessario eseguire un campionamento bioptico multiplo secondo protocollo (35).

2.8 Adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea

La maggioranza degli adenocarcinomi dello stomaco e dell'esofago hanno origine in contesti di malattia, che sono differenti in termini eziologici e patogenetici. Il carcinoma gastrico (distale) è, in genere,

una complicazione dell'infezione da *H.pylori* e segue un percorso patogenetico, che prevede la sequenza gastrite-atrofia-metaplasia intestinale-displasia. Tale sequenza è caratteristica del carcinoma di tipo "intestinale" sec. Lauren e meno frequente nel carcinoma di tipo "diffuso". Al contrario, l'adenocarcinoma dell'esofago rappresenta di regola una complicanza della malattia da reflusso gastroesofageo e si sviluppa secondo una sequenza che prevede la comparsa di metaplasia colonnare (esofago di Barrett) e di displasia.
Mentre la letteratura è ragionevolmente chiara nel definire in termini differenziali l'adenocarcinoma dell'esofago tubulare rispetto a quello dello stomaco, essa diventa assai più confusa nel caso dell'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea ovvero del tumore che origina in prossimità del cardias e spesso si estende all'esofago distale e/o allo stomaco sottocardiale. Lo stesso termine di "adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea" sottolinea la nostra incapacità di definire l'esatta sede della neoplasia e la confusione è conseguente ai diversi criteri utilizzati da anatomici, radiologi, gastroenterologi e chirurghi nel definire la giunzione gastroesofagea. La Classificazione Internazionale delle Malattie (36) include l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea tra le neoplasie dello stomaco: ne consegue che un certo numero di neoplasie che insorgono nella parte più distale dell'esofago vengano erroneamente classificate come carcinomi dello stomaco; questo comporta una sottostima della reale prevalenza dell'adenocarcinoma esofageo. Al contrario, i più recenti criteri di stadiazione del TNM (6) includono gli adenocarcinomi della giunzione tra i tumori dell'esofago e li definisce come quei tumori "il cui epicentro è localizzato entro 5 cm dalla giunzione e che si estendono all'esofago". I tumori dello stomaco il cui epicentro dista più di 5 cm dalla giunzione e quelli che distano meno di 5 cm dalla giunzione, ma non si estendono all'esofago distale, non vengono più considerati della giunzione gastroesofagea, ma classificati e stadiati come carcinomi dello stomaco.
I dati epidemiologici e morfologici dimostrano che la maggior parte degli adenocarcinomi della giunzione gastroesofagea presenta elementi che li accomunano all'adenocarcinoma dell'esofago. Nelle ultime decadi, i tumori della giunzione hanno mostrato un incremento di incidenza simile a quello dell'adenocarcinoma esofageo ed opposto a quello del carcinoma gastrico, che risulta invece in diminuzione (37). Uno studio di popolazione condotto in Svezia ha dimostrato che i carcinomi della giunzione mostrano una significativa associazione con

i sintomi della malattia da reflusso (5) ed analoghi risultati provengono dagli Stati Uniti (38); inoltre, più dell'85% dei tumori della giunzione non si associa ad infezione da *H. pylori* e metaplasia intestinale dello stomaco (39). La maggior parte dei carcinomi della giunzione presenta una differenziazione ghiandolare, mentre i carcinomi a cellule non-coese/a sigillo sono poco comuni a tale livello rispetto alla loro prevalenza nello stomaco distale (2).
La classificazione proposta da Siewert (40) distingue tre tipi di adenocarcinomi della giunzione: il tipo I interessa l'esofago distale ed insorge su esofago di Barrett, il tipo II è limitato alla regione cardiale ovvero ristretto alla giunzione esofago-gastrica ed il tipo III insorge nella regione sottocardiale e si estende alla giunzione ed all'esofago distale. Per quanto non siano state dimostrate significative differenze morfologiche o molecolari tra i tre diversi tipi, si ritiene che le neoplasie di tipo I richiedano un approccio chirurgico analogo al carcinoma esofageo, mentre quelle di tipo II e III siano da considerare come neoplasie proprie dello stomaco (41).
In conclusione, allo stato attuale le somiglianze tra l'adenocarcinoma dell'esofago e quello della giunzione sono largamente superiori rispetto alle differenze; non sono inoltre note alterazioni molecolari che consentano di delineare un *pattern* specifico dell'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea rispetto alle neoplasie dello stomaco e dell'esofago (2,3).

BIBLIOGRAFIA

1. Inoue M. Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J 2005; 81:419-424*
2. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. *4th Edition IARC 2010*
3. Ectors N, Driessen A, De Hertog G, Lerut T, Geboes K. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction or cardia different from barrett adenocarcinoma? *Arch Pathol Lab Med 2005; 128:183-85*
4. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, De Meester T. Adenocarcinomas of the Distal Esophagus and ''Gastric Cardia'' Are Predominantly Esophageal Carcinomas. *Am J Surg Pathol 2007; 31:569-575*

5. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med 1999; 340:825-31*
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC cancer staging manual (7th ed). *New York, ny: Springer; 2010*
7. Murakami T. Pathomorphological diagnosis, definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr 1971; 11-53*
8. Kodama Y, Inokuchi K, Soejima K et al. Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types. *Cancer 1983; 51:320-326*
9. Borrmann R. Geschwulste des Magens and Duodenums. *In: Henke F, Lubarsch O, editors. Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie and Histologie. Berlin Springer-Verlag 1926; 865*
10. Novelli MR. Dataset for the histological reporting of gastric carcinoma. *2nd edn London: The Royal College of Pathologists 2007*
11. Compton C, Sobin LH. Protocol for the examination of specimens removed from patients with gastric carcinoma a basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med 1998; 122:9-14*
12. Pritchard SA. Best practice in macroscopic examination of gastric resections. *J Clin Pathol 2008; 61:172-178*
13. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Padovan L, Calistri D, Ranzani GN, Chiaravalli A, Capella C. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of Helicobacter pylori gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Path 1996; 20(suppl 1):S8-S22*
14. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64:31-49*
15. Mulligan RM. Histogenesis and biological behaviour of gastric carcinoma. *Pathology Annual 1972; 7:349-415*
16. Grogg KL, Lohse CM, Pankratz VS, Halling KC, Smyrk TC. Lymphocyte-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival. *Mod Pathol 2003; 16:641-651*
17. Solcia E, Luinetti O, Tava F, Klersy C, Grillo F, Pandolfo N, Fiocca R. Identification of a lower grade muconodular subtype of gastric mucinous cancer. *Virchows Arch 2004; 445:572-579*
18. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res 1992; 52:6735-6740*
19. Fiocca R, Villani L, Tenti P, Solcia E, Cornaggia M, Capella C. Characterization of four main cell types in gastric cancer: foveolar, mucopeptic, intestinal columnar and goblet cells. An histopathologic, histochemical and ultrastructural study of "early" and "advanced" tumors. *Pathol Res Pract 1987; 182:308-325*

20. Luinetti O, Fiocca R, Villani L, Alberizi P, Ranzani GN, Solcia E. Genetic pattern, histologic structure and cellular phenotype in early and advanced gastric cancers. Evidence for structure-related genetic subsets and for loss of glandular structure during progression of some tumors. *Human Pathol 1998; 29:702-709*
21. Carneiro F, Seixas M, Sobrinho-Simões M. New elements for an updated classification of the carcinomas of the stomach. *Pathol Res Pract 1995 Jul; 191(6):571-84*
22. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer 1977; 39:2475-2485*
23. Solcia E, Klersy C, Mastracci L, Alberizzi P, Candusso ME, Diegoli M, Tava F, Riboni R, Manca R, Luinetti O. A combined histologic and molecular approach identifies three groups of gastric cancer with different prognosis. *Virchows Arch 2009; 455:197-211*
24. Chiaravalli AM, Klersy C, Tava F, Manca R, Fiocca R, Capella C, Solcia E. Lower- and higher-grade subtypes of diffuse gastric cancer. *Hum Pathol 2009; 40:1591-9*
25. Hirota T, Ming SC, Itabashhi M. Pathology of early gastric cancer. *In: Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, et al. editors Gastric Cancer Tokyo: Springer Verlag 1993; 66-86*
26. Inoue K, Tobe T, Kan N et al. Problem in the definition and treatment of early gastric cancer. *Br J Surg 1991; 78:818-821*
27. Abe S, Yoshimura H, Nagaoka S et al. Long-term results of operation for carcinoma of the stomach in T1/T2 stages: Critical evaluation of the concept of early carcinoma of the stomach. *J Am Coll Surg 1995; 181:389-396*
28. Saragoni L, Gaudio M, Morgagni P, Folli S, Vio A, Scarpi E, Saragoni A. The role of growth patterns, according to Kodama's classification, and lymph node status, as important prognostic factors in early gastric cancer: analysis of 412 cases. *Gastric Cancer 2000; 3(3):134-140*
29. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK, for the ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet 2010 Aug 28; 376(9742):687-97*
30. EMEA, European Medicines Agency (2009): Opinion. *www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Herceptin_82246709en.pdf*
31. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Buttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A, Ruschoff J, Henkel T. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology 2008; 52:797-805*

32. Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G, Chenard MP, Penault-Llorca F, Nagelmeier I, Schlake W, Höfler H, Kreipe HH. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch 2010 Sep; 457(3):299-307*
33. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, Riddell RH, Sipponen P, Watanabe H. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol 2000; 24:167-76*
34. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut 2000; 47:251-55*
35. Rugge M, Leandro G, Farinati F, Di Mario F, Sonego F, Cassaro M, Guido M, Ninfo V. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopatologic background relates to management. *Cancer 1995; 76(3):376-382*
36. International Classification of Diseases. 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM). *6th ed. Maryland: National Center for Health Statistics; 2008*
37. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA 1991; 265:1287-1289*
38. Crane SJ, Locke GR 3rd, Harmsen WS, Diehl NN, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Romero Y, Talley NJ. Subsite-specific risk factors for esophageal and gastric adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol 2007; 102(8):1596-602*
39. Wijetunge S, Ma Y, DeMeester S, Hagen J, DeMeester T, Chandrasoma P. Association of adenocarcinomas of the distal esophagus, "gastroesophageal junction," and "gastric cardia" with gastric pathology. *Am J Surg Pathol 2010; 34(10):1521-7*
40. Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the cardia: carcinoma of the gastroesophageal junction-classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus 1996; 9:173-82*
41. Hasegawa S, Yoshikawa T. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: incidence, characteristics, and treatment strategies. *Gastric Cancer 2010; 13(2):63-73*

3.0 *SCREENING*

3.1 Incidenza e mortalità
3.2 *Screening* per il CG
3.3 *Screening* nei Paesi ad alta incidenza di CG
3.4 *Screening* nei Paesi a bassa incidenza di CG

3.1 Incidenza e mortalità

Il carcinoma gastrico (CG) costituisce tuttora un importante problema di Sanità Pubblica in vari Paesi, nonostante la notevole e diffusa riduzione dell'incidenza registrata negli ultimi anni (1) (vedi cap. 1.0).
L'alta mortalità del CG è legata alla storia naturale della malattia, con manifestazioni cliniche che si evidenziano solo tardivamente, in uno stadio spesso già avanzato, quando l'estensione loco-regionale e/o la metastatizzazione a distanza rendono la malattia inoperabile. In questi casi, le terapie al momento disponibili (chirurgia e/o chemioterapia) hanno un impatto modesto sulla prognosi. La sopravvivenza a 5 anni è del 10-20% (2), mentre nei casi in cui la malattia è diagnosticata in uno stadio iniziale il tasso di sopravvivenza a 5 anni è > 90% (3).
Pertanto, solo la diagnosi di tumori in uno stadio iniziale, cioè quando sono ancora confinati alla mucosa od infiltrano anche la sottomucosa (*Early Gastric Cancer*), offre la possibilità di adottare trattamenti terapeutici realmente curativi. Sono disponibili, attualmente, anche metodiche quali la resezione endoscopica della mucosa o la dissezione endoscopica della sottomucosa, che assicurano una sopravvivenza elevata nelle casistiche giapponesi. D'altra parte, l'identificazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* quale fattore di rischio per lo sviluppo del CG offre la possibilità di nuove strategie di prevenzione primaria (4).

3.2 *Screening* per il CG

In generale, un programma di *screening* efficace nel ridurre morbilità e mortalità di una specifica malattia dovrebbe avere le seguenti caratteristiche: 1) la malattia dovrebbe avere un'alta prevalenza nella popolazione con importanti conseguenze in termini di salute pubblica

ed essere caratterizzata da un periodo asintomatico, durante il quale è possibile la diagnosi; 2) dovrebbe essere disponibile un test diagnostico sufficientemente sensibile da individuare la malattia durante il periodo asintomatico, sufficientemente specifico da minimizzare i falsi-positivi e, inoltre, non invasivo, semplice e ben tollerato dai soggetti da sottoporre allo *screening*; 3) dovrebbe infine essere disponibile un efficace trattamento terapeutico.
Nel caso del CG, queste diverse condizioni non sono pienamente rispettate nelle diverse aree del mondo e, pertanto, gli *screening* di popolazione non appaiono essere un approccio praticabile per la prevenzione di questa neoplasia, soprattutto nelle popolazioni "a basso rischio" di CG (5). Dall'altra parte, risulta essere più appropriato uno *screening* selezionato, in specifici gruppi di soggetti considerati "ad alto rischio" di sviluppare il CG oppure lo *screening* ed il trattamento dell'infezione da *H.pylori* nelle popolazioni ad alta incidenza di CG (5).
Nel 2007, la terza *Consensus Conference* sull'infezione da *H.pylori* tenutasi a Maastricht (Olanda) ha concluso che l'eradicazione dell'infezione ha la potenzialità di ridurre il rischio di sviluppare il CG, ha indicato le categorie di soggetti a rischio ed ha puntualizzato la necessità di identificare il periodo migliore per l'eradicazione, possibilmente prima dello sviluppo delle lesioni precancerose (6).
Nel 2008, sono state pubblicate le linee guida dell'*Asian-Pacific Consensus Conference* sulla prevenzione del CG, tenutasi a Bangkok (Thailandia), che indicano quale strategia per la riduzione del rischio di CG lo *screening* e l'eradicazione dell'infezione da *H.pylori* nelle popolazioni "ad alto rischio", soprattutto prima che si siano sviluppate lesioni precancerose. Tale strategia può essere raccomandata anche nelle popolazioni "a rischio intermedio" di CG (Malesia, Singapore, Taiwan), mentre non è indicata per le popolazioni "a basso rischio" (7).
Risulta quindi evidente un diverso approccio riguardo alle possibilità di attuare un programma di prevenzione secondaria del CG, a seconda che si operi in una Paese ad alta incidenza, come Giappone e Corea od in un Paese a bassa incidenza, come l'Europa Occidentale.

3.3 *Screening* nei Paesi ad alta incidenza di CG

In Giappone, al fine di ridurre i tassi di incidenza e mortalità del CG, è in atto sin dagli anni '60 un programma di *screening* di popolazione basato sull'**esame radiologico** con mezzo di contrasto, la foto-

fluorografia (8). Nel 1983, tale programma è stato esteso a tutti gli individui con età > 40 anni. L'efficacia di tale metodica è stata confermata negli anni passati da alcuni studi caso-controllo e di coorte (Tabella 1), che hanno evidenziato una riduzione specifica per CG nel gruppo sottoposto a *screening*.

Tabella 1 Studi epidemiologici condotti in Giappone sull'efficacia dello *screening* del CG mediante l'esame radiologico dello stomaco

Autore/anno	*Tipo studio°*	*Popolazione età*	*N ^*	*Risultati rischio di CG (95% IC)§*
Oshima, 1986	CC	40+	M 54/156 F 37/105	M 0.595 (0.338-1.045) F 0.382 (0.185-0.785)
Fukao, 1995	CC	50+	M 126/364 F 72/213	M 0.32 (0.19-0.53) F 0.63 (0.34-1.16)
Abe, 1995	CC	30-89	M 27/1.552 F 293/861	M 0.371 (0.242-0.568) F 0.458 (0.263-0.797)
Tsubono, 1999	CC	40-64	27/270	0.20 (0.04-0.96)
Inaba, 1999	Coorte	35+	24.134*	M 0.72 (0.31-1.66) F 1.46 (0.43-4.90)
Mizoue, 2003	Coorte	40-79	87.312**	M 0.54 (0.41-0.70) F 0.74 (0.51-1.07)

modificata da Hamashima C. *Jpn J Clin Oncol 2008; 38(4):259-67* (8)

° tipo di studio: CC = studio caso-controllo;
^ N: numero di casi e controlli;
§ rischio di CG (95% IC): stima del rischio di tumore ed intervalli di confidenza al 95%, distinti per Maschi e Femmine;
* 24.134 soggetti in studio, di cui 9.142 sottoposti a *screening* e 14.992 non sottoposti a *screening*;
** 87.312 soggetti in studio, di cui 30.771 sottoposti a *screening* e 56.541 non sottoposti a *screening*.

La sensibilità della foto-fluorografia, valutata sulla base dei dati ottenuti dai Registri Tumori locali, variava dal 60% all'80%, mentre la specificità era dell'80-90%. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti

con diagnosi di CG era del 74-80% nel gruppo sottoposto a *screening*, del 46-56% del gruppo non sottoposto a *screening* (8). Due recenti studi di coorte hanno confermato l'efficacia della foto-fluorografia in termini di riduzione della mortalità specifica per CG e riduzione dell'incidenza di tumori in fase avanzata (9,10). Comunque, è da tenere presente che l'esame radiologico presenta alcuni svantaggi, in particolare l'esposizione a radiazioni ionizzanti con conseguente rischio, seppure basso, di indurre altri tumori (ad esempio, leucemia) e la necessità di personale tecnico specializzato ed altamente preparato. Infine, l'alta sensibilità riportata nei vari studi epidemiologici era riferita solitamente a tumori in fase avanzata, mentre quella per i tumori in fase iniziale era piuttosto bassa (circa 40%).

In anni recenti, in alcune aree del Giappone, l'esame radiologico dello stomaco è stato sostituito dall'**esame endoscopico** quale metodica di *screening* di popolazione (11). L'endoscopia con annesso campionamento in specifiche sedi della mucosa gastrica è considerata una metodica preferibile alla radiografia, in quanto permette una visualizzazione diretta del lume gastrico e la diagnosi di lesioni cancerose protrudenti od incavate, presenta un più alto tasso di individuazione di tumori in fase iniziale e, quindi, una maggiore sensibilità. D'altra parte, l'esame endoscopico risulta più costoso (circa 4 volte) rispetto all'esame radiologico, richiede l'impegno di personale tecnico specializzato ed esperto ed è, soprattutto, un esame invasivo non sempre ben tollerato e con possibili complicanze, che possono richiedere il ricovero ospedaliero (12).

Pochi sono gli studi disponibili ad oggi che riportino un'effettiva riduzione della mortalità per CG in seguito allo *screening* endoscopico (13,14). Pertanto, l'endoscopia non è al momento raccomandata in Giappone quale metodica di *screening* di popolazione (8) ed infatti non esiste un programma di *screening* endoscopico esteso all'intera Nazione (12).

In Corea, il programma di *screening* endoscopico è risultato essere più efficace che in Giappone grazie al maggior tasso di individuazione di tumori in fase iniziale rispetto all'esame radiologico ed il relativo basso costo dell'esame (12). Dal 1999, è in atto un programma di *screening* per individui con età > 40 anni, che raccomanda un esame biennale radiologico od endoscopico. Una recente indagine ha riportato la preferenza della popolazione censita per l'endoscopia come metodo di *screening* (15). Rispetto al Giappone, in Corea c'è un alto numero di esperti endoscopisti, membri della Società Coreana di

Endoscopia Gastrointestinale e si ritiene che l'esame endoscopico venga effettuato con maggiore diligenza ed accuratezza. L'endoscopia viene così ritenuta più efficace dell'esame radiologico in termini di diagnosi di tumori in fase iniziale, nonostante il rischio di falsi positivi, che comporta un successivo non necessario approfondimento diagnostico-terapeutico e quello di una sovra-diagnosi, con conseguente trattamento di tumori che, in assenza dello *screening,* non sarebbero stati diagnosticati (12). Nonostante sia un esame altamente efficace, l'endoscopia non raggiunge comunque una sensibilità del 100%. Non sono ancora disponibili per la Corea dati relativi all'efficacia a lungo termine dello *screening* endoscopico. Si è comunque registrata nell'ultima decade una diminuzione dell'incidenza e della mortalità per CG, ma, nonostante ciò, lo *screening* per il CG continua a rappresentare in questo Paese un problema di sanità pubblica, a causa della persistenza di elevati tassi di incidenza e mortalità.

Recentemente, sono state sviluppate nuove metodiche di endoscopia, più accurate rispetto all'esame endoscopico standard. Questo, infatti, può presentare alcuni limiti nella diagnosi e nella localizzazione di alcune lesioni preneoplastiche e di minute lesioni neoplastiche in stadio iniziale. Nuove metodiche, quali l'endoscopia a magnificazione od ad alta risoluzione o la **cromoendoscopia**, si sono rivelate superiori all'esame endoscopico standard nell'identificazione di lesioni precancerose o di piccole lesioni maligne, stimandone l'esatta localizzazione ed estensione superficiale e l'aspetto macroscopico (16,17). Non sono ancora disponibili dati da studi clinici randomizzati, che ne confermino l'effettiva superiorità.

In anni recenti, la misurazione della concentrazione sierica di Pepsinogeno (PG) è stata valutata in termini di test di *screening* per il CG. Il test del PG è basato sulle correlazioni esistenti tra gastrite cronica atrofica e sviluppo del CG, da una parte e tra gastrite cronica atrofica e bassi livelli di PG, dall'altra. E' noto che i livelli sierici di PG riflettono lo stato funzionale e morfologico della mucosa gastrica. Nel corso della gastrite cronica atrofica, man mano che si riduce la massa delle ghiandole della mucosa fundica (produttrici del PGI), i livelli di PGI diminuiscono gradualmente, mentre quelli di PGII rimangono elevati e, di conseguenza, si riduce il rapporto PGI/PGII. La progressiva riduzione di tale rapporto viene considerato strettamente correlato con la progressione **mucosa gastrica normale → atrofia gastrica estesa** (18). Sin dal 1990, il test del PG quale *marker* di gastrite cronica atrofica è stato introdotto in Giappone nei programmi

di *screening* per il CG al fine di identificare i soggetti "ad alto rischio" che potrebbero maggiormente beneficiare dello *screening* endoscopico. Vari studi, negli anni passati, hanno suggerito che il test del PG potrebbe essere utile nella diagnosi di CG in fase iniziale. Una recente meta-analisi condotta su 42 studi individuali, che utilizzano il test del PG, ha concluso che i valori soglia di PGI ≤ 70 ng/ml e PGI/PGII ≤ 3 hanno una sensibilità dell'80% ed una specificità del 70% (19). Tali valori *cut-off* sono attualmente ampiamente utilizzati in Giappone ed il test del PG è comunemente utilizzato non tanto come metodica di *screening* per il CG quanto per identificare soggetti con estesa atrofia gastrica e, quindi, "ad alto rischio" di sviluppare il CG (18). Il test può essere utile nella diagnosi di piccoli tumori asintomatici, di morfologia non ulcerata, ben differenziati dal punto di vista istologico ed a sede disparata, che risultano essere difficilmente individuabili con gli esami standard (radiologia e/o endoscopia) (19). Peraltro, questo test risulta essere più semplice, meno pericoloso e più economico rispetto agli altri metodi diagnostici. D'altra parte, però, esso non risulta efficace nella diagnosi di tumore con assente o lieve atrofia gastrica o nei casi di tumore ad origine pilorica, inclusi quelli in stadio avanzato.
Pertanto, soggetti sintomatici o negativi al test del PG dovrebbero essere ulteriormente controllati con altri metodi (radiologia e/o endoscopia). Infine, il test del PG potrebbe risultare utile per lo *screening* di soggetti positivi all'infezione da *H.pylori,* che risultano essere a maggior rischio di sviluppare il CG per l'alta prevalenza di lesioni precancerose (atrofia gastrica, metaplasia intestinale) (20). Soltanto uno studio, peraltro criticato per alcuni suoi limiti (*selection bias*), ha riportato una riduzione della mortalità specifica per CG utilizzando il test del PG (21). Recentemente, sono stati pubblicati alcuni studi che hanno dimostrato l'efficacia del test del PG da un lato quale metodo di *screening* in termini di un alto tasso d'individuazione di CG insieme ad un'alta proporzione di tumori in fase iniziale (22) e dall'altro quale metodo di pre-*screening* per individuare selezionati gruppi di soggetti "ad alto rischio" di sviluppare il CG (23,24).
Il ruolo causale dell'*H.pylori* nello sviluppo del CG è supportato da evidenze epidemiologiche e cliniche (4). Negli anni passati, l'associazione tra *H.pylori* e CG è stata ben definita (25,26). Recentemente, uno studio caso controllo *nested* nell'ambito di un ampio studio prospettico europeo (EPIC) ha confermato la relazione causale tra l'infezione da *H.pylori*, in particolare di ceppi CagA (*Cytotoxic associated gene*-A) positivi, e lo sviluppo di CG anche in

popolazioni europee (27). D'altra parte, già nel 1994 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro di Lione (IARC) aveva classificato l'*H.pylori* tra i cancerogeni di gruppo I. Una recente meta-analisi su 7 studi randomizzati, tutti condotti in aree ad alta incidenza di CG, perlopiù in Asia, ha suggerito che l'eradicazione dell'infezione da *H.pylori* riduce il rischio di tumore gastrico (28). Questa meta-analisi prende in considerazione due diversi *outcomes* a seconda dello studio in esame (incidenza del CG e progressione di lesioni precancerose). Questo risultato supporta comunque le linee-guida internazionali del 2008 stipulate dall'*Asian-Pacific Consensus Conference*, che indicano quale strategia per la riduzione del rischio di CG lo *screening* e l'eradicazione dell'infezione da *H.pylori* nelle popolazioni "ad alto rischio", soprattutto prima che si siano sviluppate lesioni precancerose (7). Il potenziale effetto dell'eradicazione dell'infezione da *H.pylori* nel ridurre il rischio di CG può essere considerato indirettamente dagli studi che hanno valutato il suo effetto sulle lesioni precancerose, sebbene in alcuni casi si abbiano risultati contrastanti e direttamente dagli studi che hanno invece valutato il suo effetto sullo sviluppo del CG (Tabella 2) (7).

Tabella 2 Studi epidemiologici sull'efficacia dell'eradicazione dell'infezione da *H.pylori* sull'incidenza di CG e/o sulla progressione di lesioni precancerose

Autore/ anno	***Studio/ area****	***Follow-up anni***	***Soggetti*** **	***Risultati (nel gruppo trattato)***
Uemura, 1997	NR, Giappone	2	132 Hp+ con EGC	ridotta incidenza di tumori metacroni
Sung, 2000	R, Cina	1	587 con AG-MI	↑ regressione *score* gastrite, no AG e MI
Saito, 2000	NR, Giappone	2	64 con adenoma gastrico	ridotta incidenza di CG
Correa, 2000	R, Colombia	6	852 con AG-MI	↑ regressione lesioni precancerose
Kim, 2000	NR, Corea	4	72 con MI	↑ regressione MI
Ohkusa, 2001	NR, Giappone	1	163 con AG-MI	↑ regressione AG-MI

segue

Ito, 2002	NR, Giappone	5	22 con AG-MI	↑ regressione AG-MI
Zhou, 2003	R, Cina	5	552 Hp+ con AG-MI	↑ regressione MI, no regressione AG
Kamada, 2003	R, Giappone	3	90 con AG	↑ regressione *score* gastrite
Leung, 2004	R, Cina	5	587 Hp+ con AG-MI	↑ regressione AG-MI
Ley, 2004	R, USA	1	248 con AG-MI	↑ regressione AG-MI
Wong, 2004	R, Cina	7.5	1.630 Hp+ (988 senza lesioni precancerose)	↓ incidenza CG nel gruppo senza lesioni precancerose
Take, 2005	NR, Giappone	3.4	1.342 con malattia peptica	↑ rischio di CG per infezione persistente
Mera, 2005	R, Colombia	12	795 con AG-MI	↑ regressione AG-MI
You, 2006	R, Cina	7.3	3.365 con AG-MI-DG	↑ regressione lesioni precancerose ↓ rischio di CG
Fukase, 2008	R, Giappone	3	544 Hp+ con EGC	ridotta incidenza di tumori metacroni

modificata da Fuccio L. *Ann Intern Med 2009; 151:121-128* (28)

* tipo studio: NR = non randomizzato; R = randomizzato;
** EGC: *Early Gastric Cancer*; AG: atrofia gastrica; MI: metaplasia intestinale; DG: displasia gastrica; Hp: *H.pylori*

I risultati contrastanti degli studi sulla reversibilità delle lesioni precancerose sono in parte dovuti al fatto che alcuni di essi sono studi non randomizzati, non controllati, con un breve periodo di *follow-up* e con un limitato numero di pazienti. Comunque, il dato certo è che, una volta che si sono sviluppate specifiche lesioni precancerose (atrofia gastrica, metaplasia intestinale), la prevenzione dell'ulteriore progressione tramite l'eradicazione dell'*H.pylori* è meno probabile. L'eradicazione dell'infezione non garantisce la prevenzione dello sviluppo del tumore nei pazienti con avanzate lesioni precancerose, il CG può ancora svilupparsi, nonostante il successo della terapia eradicante. Ciò suggerisce che probabilmente esiste nella cancerogenesi gastrica un "punto di non ritorno", oltre il quale

l'eradicazione dell'*H.pylori* è inefficace nel prevenire la progressione a tumore (4,7). Questo aspetto è stato recentemente confermato in uno studio longitudinale condotto in Giappone, che ha riportato il non beneficio dell'eradicazione dell'*H.pylori* nel prevenire lo sviluppo del CG in una coorte di soggetti con lesioni precancerose, come la gastrite cronica atrofica (20). I soggetti con gastrite cronica atrofica rimangono ad alto rischio di sviluppare il CG anche dopo la completa eradicazione e, pertanto, potrebbero costituire il *target* di un successivo e regolare programma di *follow-up* (endoscopico) per un periodo di almeno 10 anni, considerando che la regressione di lesioni precancerose come l'atrofia gastrica o la metaplasia intestinale è un processo molto lento, che richiede numerosi anni liberi dall'infezione dopo l'eradicazione del batterio (29).

3.4 *Screening* nei Paesi a bassa incidenza di CG

I programmi di *screening* rivolti alla popolazione generale, come quelli utilizzati in Giappone o Corea, non sono attuabili in Paesi a bassa incidenza di CG, a causa degli elevati costi previsti e della scarsa efficacia in rapporto ai bassi tassi d'incidenza esistenti in queste aree.
Già negli anni '90, l'UICC (Unione Internazionale per la lotta Contro il Cancro) suggeriva che i programmi di *screening* per CG fossero attuati nei Paesi ad alta incidenza di CG, ma non potevano essere raccomandati in termini di programmi di sanità pubblica nei Paesi a bassa incidenza (30). Il Programma della Comunità Europea del 2003 "Europa contro il Cancro" riportava che non c'erano evidenze certe per supportare lo *screening* radiologico e/o endoscopico per il CG nei Paesi a basso rischio (*European Code Against Cancer,* 2003). Nel 2007, a Maastricht è stato affrontato il problema della prevenzione del CG mediante l'eradicazione dell'infezione da *H.pylori* (6). I dati sull'efficacia dell'eradicazione dell'infezione da *H.pylori* sull'incidenza di CG provengono da studi condotti su popolazioni dell'Est asiatico con alti tassi d'incidenza del CG. L'evidenza scientifica suggerisce che in queste popolazioni l'approccio *screen and treat* ha un impatto favorevole sulla riduzione dell'incidenza del CG e risulta efficace, anche in termini economici, in confronto a quanto previsto nelle popolazioni con bassa incidenza di CG (4). Peraltro, tale approccio può risultare efficace in termini di salute pubblica considerando anche la possibile riduzione di sintomi

dispeptici e della malattia peptica (4,7). Una strategia simile, effettuata in una popolazione che ha già una bassa incidenza di CG, non risulterebbe efficace e comporterebbe notevoli spese di gestione. In termini di costi/efficacia si rivelerebbe sicuramente una strategia di bassa qualità (4).
Pertanto, al momento attuale l'approccio *screen and treat* è raccomandato soltanto nei Paesi ad alta incidenza di CG. Invece, non è raccomandato con lo scopo di diminuire la già bassa incidenza nelle popolazioni a basso rischio (4,7).
Rimane ancora incerto il *cut-off* di età per dare inizio al trattamento per l'eradicazione dell'infezione da *H.pylori* e prevenire il CG (7). La scelta di uno specifico *cut-off* per lo *screening* di popolazione dovrebbe dipendere da una parte da considerazioni etiche e dall'altra dalle risorse locali e dai fondi disponibili. L'infezione si acquisisce principalmente durante l'infanzia sia nei Paesi industrializzati sia in quelli in via di sviluppo e persiste per tutta la vita, se non trattata (6). Un trattamento in giovane età (intorno ai 20 anni) risulterebbe efficace in termini di riduzione del rischio di CG, mentre non lo sarebbe se effettuato ad un'età più avanzata (4). Per confermare tali stime e verificare l'effettiva efficacia dell'eradicazione dell'infezione in specifici *range* di età sarebbero necessari studi prospettici randomizzati su ampia scala, che tuttavia sono di difficile realizzazione a causa di vari problemi (logistici, metodologici, finanziari e soprattutto etici). D'altra parte, metà della popolazione mondiale risulta positiva all'*H.pylori*, ma soltanto pochi soggetti sviluppano il tumore. Pertanto, una massiva campagna di eradicazione dell'*H.pylori* non è realizzabile né consigliabile.
Secondo le recenti Linee Guida Europee (6), l'eradicazione dell'infezione da *H.pylori* è fortemente raccomandata in gruppi selezionati di individui, tra cui soggetti con malattie gastroduodenali, come ulcera peptica e linfoma MALT, soggetti con atrofia gastrica e parenti di primo grado di pazienti affetti da CG.
La strategia *screen and treat* dovrebbe pertanto focalizzarsi, anche all'interno di popolazioni a basso rischio di CG, su gruppi selezionati di individui che possono essere considerati ad un rischio più elevato di sviluppare il tumore a causa di concomitanti fattori individuali quali, ad esempio, la storia familiare o la coesistenza di specifiche lesioni come l'atrofia gastrica e che potrebbero quindi beneficiare della terapia eradicante. In tal senso, la valutazione di questi diversi parametri (storia familiare, infezione da *H.pylori*, atrofia gastrica)

potrebbe essere utilizzata in programmi di prevenzione e diagnosi precoce (radiologia, test del PG, approccio *screen and treat*) per selezionare gruppi ben definiti di individui ad alto rischio da avviare ad esami più approfonditi quali l'esame endoscopico.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin 2005; 55:74-108*
2. Correa P. Is gastric cancer preventable? *Gut 2004; 53:1217-9*
3. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Ohnita K, Mizuta Y, Shiozawa J, Kohno S. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut 2009; 58(3):331-6*
4. Malfertheiner P, Bornschein J, Selgrad M. Role of Helicobacter pylori infection in gastric cancer pathogenesis: a chance for prevention. *J Dig Dis 2010; 11(1):2-11*
5. Genta RM. Screening for gastric cancer: does it make sense? *Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(suppl 2):42-7*
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut 2007; 56(6):772-81*
7. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone RK, Sollano J, Asia-Pacific Gastric Cancer Consensus Conference. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastronterol Hepatol 2008; 23(3):351-65*
8. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, Sobue T. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol 2008; 38(4):259-67*
9. Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S, JPHC Study Group Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: a large-scale population-based cohort study, with a 13-year follow-up in Japan. *Int J Cancer 2006; 118(9):2315-21*
10. Miyamoto A, Kuriyama S, Nishino Y, Tsubono Y, Nakaya N, Ohmori K, Kurashima K, Shibuya D, Tsuji I. Lower risk of death from gastric cancer among participants of gastric cancer screening in Japan: a population based-cohort study. *Prev Med 2007; 44(1):12-9*

11. Tashiro A, Sano M, Kinameri K, Fujita K, Takeuchi Y. Comparing mass screening techniques for gastric cancer in Japan. *World J Gastroenterol 2006; 12(30):4873-4*
12. Lee HY, Park EC, Jun JK, Choi KS, Hahm MI. Comparing upper gastrointestinal X-ray and endoscopy for gastric cancer diagnosis in Korea. *World J Gastroenterol 2010; 16(2):245-50*
13. Matsumoto S, Yamasaki K, Tsuji K, Shirahama S. Results of mass endoscopic examination for gastric cancer in Kamigoto Hospital, Nagasaki Prefecture. *World J Gastroenterol 2007; 13(32):4316-20*
14. Hosokawa O, Miyanaga T, Kaizaki Y, Hattori M, Dohden K, Ohta K, Itou Y, Aoyagi H. Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry. *Scand J Gastroenterol 2008; 43(9):1112-5*
15. Choi KS, Kwak MS, Lee HY, Jun JK, Hahm MI, Park EC. Screening for gastric cancer in Korea: population-based preferences for endoscopy versus upper gastrointestinal series. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(5):1390-8*
16. Dinis-Ribeiro M. Chromoendoscopy for early diagnosis of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18(8):831-8*
17. Taghavi SA, Membari ME, Eshraghian A, Dehghani SM, Hamidpour L, Khademalhoseini F. Comparison of chromo- endoscopy and conventional endoscopy in the detection of pre- malignant gastric lesions. *Can J Gastroenterol 2009; 23(2):105-8*
18. Miki K, Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. *J Dig Dis 2007; 8(1):8-14*
19. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer 2006; 9(4):245-53*
20. Yanaoka K, Oka M, Ohata H, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Inoue I, Iguchi M, Maekita T, Ueda K, Utsunomiya H, Tamai H, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer 2009; 125(11):2697-703*
21. Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S, Ito M, Tanaka S, Watanabe Y, Haruma K. Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study. *Scand J Gastroenterol 2007; 42(6):760-4*
22. Miki K, Fujishiro M, Kodashima S, Yahagi N. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. *Dig Endosc 2009; 21(2):78-81*
23. Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arii K, Ohata H,

Fujishiro M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Cancer high-risk *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(4):838-45*

24. Mizuno S, Miki I, Ishida T, Yoshida M, Onoyama M, Azuma T, Habu Y, Inokuchi H, Ozasa K, Miki K, Watanabe Y. Prescreening of a High-Risk Group for Gastric Cancer by Serologically determined Helicobacter pylori Infection and Atrophic Gastritis. *Dig Dis Sci 2010; 55(11):3132-7*
25. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut 2001; 49(3):347-53*
26. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology 2003; 125(6):1636-44*
27. Palli D, Masala G, Del Giudice G, Plebani M, Basso D, Berti D, Numans ME, Ceroti M, Peeters PH, Bueno de Mesquita HB, Buchner FL, Clavel-Chapelon F, Botro-Rualt MC, Krogh V, Saieva C, Vineis P, Panico S, Tumino R, Nyrén O, Simán H, Berglund G, Hallmans G, Sanchez MJ, Larrãnaga N, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Key T, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Boeing H, Weikert C, Linseisen J, Nagel G, Overvad K, Thomsen RW, Tjonneland A, Olsen A, Trichoupoulou A, Trichopoulos D, Arvaniti A, Pera G, Kaaks R, Jenab M, Ferrari P, Nesi G, Carneiro F, Riboli E, Gonzalez CA. CagA+ Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer 2007; 120(4):859-67*
28. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, Grilli D, Bazzoli F. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med 2009; 151(2):121-8*
29. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, Correa P. Long term follow-up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut 2005; 54(11):1536-40*
30. Miller AB, Chamberlain J, Day NE, Hakama M, Prorok PC. Report on a Workshop of the UICC Project on Evaluation of Screening for Cancer. *Int J Cancer 1990; 46(5):761-9*

4.0 PATOLOGIA MOLECOLARE

Premessa

Se da un lato le differenze clinico-morfologiche tra carcinomi di tipo intestinale e diffuso appaiono ben definite, non altrettanto si può affermare per quanto concerne i possibili meccanismi molecolari coinvolti. Ad eccezione di mutazioni del gene oncosoppressore *TP53* e dei geni del *Mismatch Repair* (MMR), non sono note alterazioni molecolari comuni ad entrambi gli istotipi. D'altro lato, mentre le mutazioni a carico di E-cadherina (od alternativamente il suo silenziamento attraverso meccanismi epigenetici) sono molto frequenti nelle forme diffuse (circa il 50%), risultano essere rare nelle forme di tipo intestinale (1). Un'ulteriore differenza sul piano molecolare è rappresentata da fenomeni di "up-regolazione" del gene *HER-2* che, come sarà approfondito in seguito, sembrerebbero essere limitati ad un sottogruppo di pazienti affetti da carcinoma gastrico di tipo intestinale. E' evidente come la comprensione dei meccanismi molecolari coinvolti nella genesi e nella progressione del carcinoma gastrico sia lungi da essere conclusa, si tenterà tuttavia di riassumere i risultati finora emersi.

Ruolo della E-cadherina e del sistema Wnt

L'associazione tra infezione da *H.pylori* e carcinoma gastrico (non cardiale) è sostenuta da forti evidenze epidemiologiche (2), laddove in assenza d'infezione lo sviluppo di carcinoma gastrico costituisce un evento raro. Dal punto di vista patogenetico, si ritiene che l'infezione da *H.pylori* determini il rilascio di radicali liberi, con conseguente stimolo mitogeno e risposta infiammatoria da parte dell'epitelio gastrico. La patogenicità è associata a due geni batterici noti *CagA* (*Cytotoxic associated gene-A*) e *VacA* (*Vacuolating cytotoxin gene-A*). Il gene *CagA* costituisce un *marker* per una ventina di geni capaci di incrementare il *turnover* dell'epitelio gastrico attraverso il rilascio della proteina CagA. Di conseguenza, l'associazione con un incrementato rischio di sviluppo del carcinoma gastrico non cardiale sembra essere associata alle infezioni di ceppi batterici di *H.pylori* CagA positivi (3). Dal punto di vista patogenetico, un ruolo chiave sembra avere il cosiddetto fattore nucleare kB (NF-kB) (4).

La sua attivazione non è infatti solo limitata ai pazienti con infezione attiva da *H.pylori*, ma la sua espressione nucleare e citoplasmatica appare essere "up-regolata" nell'adenocarcinoma gastrico, laddove non risulta invece essere espressa in elevate quantità nel tessuto normale adiacente. Ad ulteriore riprova del ruolo fondamentale di tale proteina, si sottolinea come la sua espressione correli significativamente con i classici fattori morfologici di aggressività biologico/clinica come l'invasione vascolare linfatica, le dimensioni tumorali, la presenza di metastasi peritoneali e di stadio elevato alla diagnosi (5).
La via di trasduzione del segnale denominata Wnt (derivato da *Wingless* ed INT1) rappresenta un meccanismo centrale di regolazione dell'espressione genica altamente conservato sia nei vertebrati sia negli invertebrati. Esso comprende un'ampia famiglia di ligandi e svolge un ruolo fondamentale in molteplici processi cellulari, che vanno dalla regolazione dell'embriogenesi ai processi di controllo della proliferazione delle cellule mature. In particolare, sembra coinvolto in modo cruciale nei processi di differenziazione e proliferazione di elementi cellulari staminali (6). Al centro di tali meccanismi, vi è il processo di regolazione di espressione della β-catenina, proteina intracellulare capace di dialogare alla superficie della cellula con il sistema delle cadherine, ma anche di agire da fattore di trascrizione nucleare. In sintesi, la via di trasduzione Wnt viene attivata mediante il legame di ligandi solubili appartenenti alla famiglia Wnt al recettore *Frizzled serpentine* (Frz) ed a molecole corecettoriali correlate alle lipoproteine a bassa densità, denominate LRP5 e LRP6. Tale legame induce un segnale di attivazione diretto alle proteine *Dishevelled* (Dsh) ed axina che, una volta attivate, inibiscono la chinasi GSK3. GSK3 normalmente fosforila la β-catenina come parte di un complesso multiproteico che comprende GSK3, axina ed APC. La fosforilazione innesca la degradazione di β-catenina attraverso il processo di ubiquitinazione. Ne consegue che l'inibizione Wnt-indotta di GSK3 interferisce con il processo di degradazione proteolitica della β-catenina e ne provoca l'accumulo citoplasmatico in forma non complessata (7). La traslocazione nel nucleo della β-catenina conduce infine alla trascrizione di diversi geni, tra i quali noti protooncogeni protagonisti della cancerogenesi come *c-myc* e *ciclina D1*. A questo proposito, è interessante notare come GSK3 possa essere inibito attraverso la via PI3K/Akt su stimolo della tossina VacA (8). Si tratta, in questo caso, di un ulteriore tassello a

supporto della correlazione tra infezione da *H.pylori* e cancerogenesi gastrica.
Mutazioni di vari componenti della famiglia Wnt sono descritte in diversi tipi di neoplasie maligne, incluse quelle del tratto gastroenterico e nel carcinoma gastrico, in particolare.
L'adenocarcinoma gastrico di tipo diffuso si caratterizza infatti per un perdita di funzione dell'E-cadherina in circa il 50% dei casi. Mutazioni *germline* del gene dell'E-cadherina, *CDH1*, sono associate a perdita della sua funzione nelle forme ereditarie di carcinoma gastrico diffuso (9). Se si considera che una delle funzioni dell'E-cadherina è quella di agire come componente delle giunzioni intercellulari, è in qualche modo intuitivo rendere ragione sul piano molecolare della morfologia dei carcinomi diffusi. La riduzione dell'efficacia delle giunzioni spiega, infatti, la scarsa coesione cellulare tipicamente osservabile in queste forme tumorali.
In considerazione del fatto che l'E-cadherina è quella responsabile del sequestro di una frazione rilevante della β-catenina del compartimento intracellulare della membrana, una perdita di E-cadherina complessata alla membrana cellulare si associa ad un incremento della quota intracitoplasmatica e nucleare di β-catenina (10). In effetti, tale eventualità è confermata dall'analisi immunofenotipica di tumori gastrici diffusi, nei quali si dimostra spesso l'incremento dell'espressione nucleare di β-catenina associata a riduzione dell'immunolocalizzazione di membrana dell'E-cadherina (11). Dati recenti indicherebbero che la semplice "down-regolazione" di E-cadherina, anche ottenuta attraverso meccanismo epigenetico, sarebbe da sola sufficiente ad innescare la carcinogenesi molecolare del carcinoma gastrico di tipo diffuso (12).
Il meccanismo molecolare associato all'adenocarcinoma gastrico di tipo intestinale, la forma di gran lunga più frequente, sembra seguire un modello del tutto differente.
Come già accennato, nel caso delle forme intestinali risulta ben definita una sequenza di eventi patologici che iniziano con la gastrite cronica, seguita dalla metaplasia intestinale, dalla displasia ed infine, dal carcinoma. Tale sequenza di eventi sembra colpire circa il 3% della popolazione affetta da gastrite cronica e costituisce un processo oncogenetico di lunga durata.
Nonostante le alterazioni a carico dell'E-cadherina sembrino limitate alle forme diffuse, anche nel carcinoma di tipo intestinale si osservano alterazioni della via di trasduzione Wnt, sottoforma di incremento

della quota citosolica e nucleare di β-catenina (13). Tale accumulo di β-catenina è spiegabile con mutazioni del gene *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*) o del gene della β-catenina stesso. Entrambi le situazioni conducono ad un'ipofosforilazione della β-catenina, con conseguente riduzione della sua degradazione proteolitica.
Ciò risulta nuovamente in un accumulo intracitoplasmatico di β-catenina con conseguente sua traslocazione nucleare, laddove può esercitare il ruolo oncogenico. Una mutazione del gene *APC* appare essere riscontrabile in circa il 30% degli adenocarcinomi di tipo intestinale (14). Ad ulteriore supporto del ruolo svolto da Wnt, si è osservato come pazienti portatori di mutazioni *germline* di *APC* presentino un rischio di sviluppare un carcinoma gastrico 10 volte superiore a quello della popolazione normale (15). Il meccanismo alternativo rappresentato dall'occorrenza di mutazioni somatiche della β-catenina è certamente stato osservato, ma l'ampio intervallo di variazione della frequenza con cui è stato rilevato potrebbe nascondere problematiche di ordine metodologico.

Alterazione di RUNX3
Un altro potenziale candidato nel processo di cancerogenesi molecolare delle neoplasie gastriche è rappresentato da *RUNX3*, tra i primi membri identificati della famiglia RUNX (*mammalian Runt-related genes*) (16).
Si tratta di geni codificanti per un gruppo strettamente correlato di proteine con funzione di legame al DNA. L'omologia di tali proteine è elevata al punto che tutti i membri di tale famiglia presentano una sequenza amino-terminale di 128 aminoacidi identica a *runt* (un prodotto della *Drosophila pair-rule gene*). Tutti i membri della famiglia RUNX giocano un ruolo fondamentale sia nei processi di sviluppo embrionale sia nella cancerogenesi. A titolo di esempio, la perdita di *RUNX1* (anche noto come *AML1*) conduce alla scomparsa dell'ematopoiesi epatica fetale. Giova ricordare come *RUNX1/AML1* sia anche uno dei geni partner della traslocazione t (12;21) *TEL-AML1*, osservata nel 20% dei casi di leucemia linfoblastica, mentre la fusione *AML1-ETO* rappresenta circa il 10% delle leucemie mieloidi acute (17). Di recente, è stato segnalato il possibile coinvolgimento di *RUNX3* nella genesi del carcinoma gastrico, laddove si osserva iperplasia epiteliale e ridotta apoptosi nell'epitelio gastrico nel quale si sia prodotto il *knock-out* di tale gene. Perdita dell'espressione di *RUNX3* nel carcinoma gastrico si osserva in circa il 60% dei casi (18).

Tale perdita raggiunge il 90% nei pazienti con carcinoma gastrico in fase avanzata. Un altro elemento, a supporto di un ruolo importante giocato da tale gene nella cancerogenesi gastrica, è testimoniato dal fatto che cellule *RUNX3* deplete, se trapiantate in topi nudi, generano lo sviluppo di adenocarcinomi, fenomeno non inducibile attraverso il trapianto di cellule con *RUNX3* integro. Altro elemento di grande interesse, che correla tra l'altro *RUNX3* all'infezione da *H.pylori*, è costituito dal fatto che l'*H.pylori* potrebbe "down-regolare" *RUNX3* con un meccanismo epigenetico (19). Si è osservato infatti come in corso di infezione da *H.pylori* venga indotta produzione di ossido nitrico da parte dei macrofagi, con conseguente metilazione del promotore di *RUNX3*. Risultati recenti dimostrano anche come la perdita di espressione di *RUNX3* correli significativamente con la disseminazione metastatica della neoplasia, influenzando negativamente la prognosi (20).

Instabilità genomica

Nel carcinoma gastrico (CG), come in molti altri tumori, la perdita della stabilità genomica rappresenta un evento essenziale nel processo di carcinogenesi. Il mancato controllo della stabilità genomica consente infatti l'accumularsi di alterazioni a carico del DNA, comprese mutazioni in oncogeni e geni oncosoppressori, che possono portare all'insorgenza del tumore. Nel CG si distinguono almeno due forme di instabilità genomica: l'instabilità cromosomica (*Chromosomal Instability*, CIN) e l'instabilità dei microsatelliti (*Microsatellite Instability*, MSI). I tumori con CIN sono caratterizzati dalla presenza di anomalie nella struttura e/o nel numero dei cromosomi, mentre i tumori con MSI sono caratterizzati dalla presenza di espansioni e/o contrazioni in semplici sequenze ripetitive denominate "microsatelliti". Una frazione, variabile dal 15% al 50% di CG sporadici, presenta MSI in seguito ad inattivazione genetica o, principalmente, epigenetica dei geni del *Mismatch Repair*, tra cui *hMLH1* e *hMSH2*. L'inattivazione dei geni MMR non è di per sé un evento trasformante ed ulteriori cambiamenti genetici sono necessari per la progressione verso la malignità. In particolare, nei CG con MSI si osserva la presenza di mutazioni in sequenze ripetitive nei geni coinvolti nella regolazione della crescita cellulare (*TGFβRII, IGFIIR*), nell'apoptosi (*BAX*) e nel riparo del DNA (*hMSH6, hMSH3*). Queste mutazioni possono alterare l'espressione genica e conferire un vantaggio nella crescita cellulare e

nell'espansione clonale. Il CG con MSI rappresenta un sottogruppo tumorale con specifiche caratteristiche clinico-patologiche. In particolare, si tratta di CG di istotipo intestinale, con localizzazione antrale, bassa prevalenza di invasione vasale o linfonodale, importante infiltrazione linfocitaria e migliore prognosi.

4.1 La genetica molecolare del carcinoma gastrico come razionale per la terapia molecolare mirata

La necessità di comprendere i meccanismi molecolari della carcinogenesi gastrica non è fine a se stessa, ma costituisce il prerequisito per ipotizzare trattamenti sistemici mirati a bersagli molecolari specifici. Negli ultimi anni si è rafforzata la tendenza ad individuare strategie terapeutiche diverse da quelle dell'approccio chemioterapico classico. In particolare, si osservano sforzi crescenti mirati ad identificare meccanismi molecolari, la cui inibizione possa ridurre significativamente l'aggressività clinica delle neoplasie maligne. Tale approccio innovativo ha ottenuto i maggiori successi in patologie neoplastiche rare, quali la leucemia mieloide cronica ed i tumori stromali gastrointestinali (GIST), laddove è stato possibile inibire efficacemente recettori ad attività tirosin-chinasica costituzionalmente attivati, come il gene KIT (21,22). Il medesimo successo, fatta eccezione per l'inibizione di HER2 nel carcinoma mammario, non è stato ancora ottenuto nei tumori frequenti, di qui la necessità di approfondire ulteriormente l'esistenza di potenziali bersagli molecolari. Non fa eccezione il carcinoma gastrico, nel cui contesto si iniziano effettivamente ad intravedere possibili applicazioni delle terapie a bersaglio molecolare (vedi sottocap. 15.2).

Ruolo di HER2

HER2 fa parte di un'ampia famiglia di recettori ad attività tirosin-chinasica. Insieme ad HER1, meglio noto come EGFR, "up-regolazioni" di HER2 costituiscono un evento molecolare rilevante nella cancerogenesi molecolare di molte neoplasie. A tutt'oggi, il modello più conosciuto è costituito dal carcinoma della mammella, nel cui contesto HER2 risulta essere amplificato in circa il 20% dei casi (23). Tale amplificazione è correlata ad un incremento dell'espressione della proteina con conseguente vantaggio proliferativo. Il ruolo prognostico negativo giocato dell'amplificazione di HER2 nel carcinoma

mammario è controbilanciato dalla possibilità di interferire con tale meccanismo oncogenetico attraverso l'utilizzo di terapie molecolari mirate con anticorpi umanizzati monoclonali (Trastuzumab) (24). Sulla scorta di quanto ottenuto nel trattamento del carcinoma mammario e contando sul fatto che i carcinomi gastrici presentano amplificazione di HER2 in circa il 20% dei casi (25), sono stati disegnati studi clinici che hanno dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione di malattia per i pazienti con *over-expression* di HER2 e/o amplificati sottoposti a terapia con Trastuzumab, in particolare, quando associato a chemioterapici convenzionali. Tra questi, in particolare, lo studio di fase III ToGA (26), che ha confrontato il regime chemioterapico standard (Capecitabina o 5FU e Cisplatino somministrato per via endovenosa) con regime standard associato a Trastuzumab (vedi sottocap. 13.1 e 15.2).
Dal punto di vista molecolare, è interessante notare come le aberrazioni di HER2 siano in pratica esclusive degli adenocarcinomi gastrici (e cardiali) di tipo intestinale, mentre sono decisamente poco rappresentate nelle forme di tipo diffuso. Come nel caso delle alterazioni di E-cadherina, nelle forme diffuse si osserva un'evidente correlazione tra meccanismo molecolare e caratteristiche morfologiche.

Inibizione dell'angiogenesi

I meccanismi dell'angiogenesi hanno di recente suscitato un grande interesse in campo oncologico e l'inibizione della neoangiogenesi tumorale è divenuta un'opzione terapeutica attuabile anche nel carcinoma gastrico (27). Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) è caratterizzato dalla capacità di esercitare una potente azione mitogena sulle cellule endoteliali, promuovendo la loro crescita sia nel tumore primitivo sia nelle localizzazioni metastatiche, in quest'ultimo caso dopo averne stimolato la migrazione dalla sede neoplastica primitiva a quella secondaria.
L'iperespressione di VEGF è stata effettivamente osservata nel carcinoma gastrico, laddove tale incremento di espressione sembra correlare con lo stadio e la massa tumorale e rappresenta un fattore prognostico negativo (28). Come già accennato, il fatto che da alcuni anni sia possibile interferire con la neoangiogenesi tumorale utilizzando un anticorpo ricombinante umanizzato diretto a VEGF (Bevacizumab) costituisce un elemento di grande interesse clinico. E' recente la pubblicazione dei dati del primo studio di fase II condotto su pazienti con carcinoma gastrico in fase localmente avanzata o

metastatico, trattati con una combinazione costituita da Bevacizumab, Docetaxel ed Oxaliplatino (28). Utilizzando come *endpoint* primario la sopravvivenza libera da progressione, si sono osservate risposte complete nel 5%, risposte parziali nel 37% e stabilizzazioni di malattia in un altro 37% dei casi. Tali dati certamente incoraggiano l'esecuzione di studi randomizzati al fine di chiarire, in via definitiva, se l'inibizione dell'angiogenesi possa essere davvero una strada efficace nella terapia del carcinoma gastrico.

Inibizione di mTOR

mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) è una chinasi con funzione di chiave di volta tra metabolismo catabolico ed anabolico e svolge un ruolo fondamentale nella crescita di organo e di organismo. E' rappresentato da un duplice complesso molecolare (mTORC1 ed mTORC2). mTORC1 è regolato da due componenti del complesso della sclerosi tuberosa (TSC1 e TSC2), a loro volta controllati dalla via PI3K/AKT. mTORC2, a sua volta, svolge funzione di regolazione sulla cascata AKT. Di recente, in ragione della loro funzione di regolazione della proliferazione, tali complessi molecolari sono stati considerati *target* ideali per il disegno di farmaci in campo oncologico (29). L'efficacia di tale approccio ha ottenuto un primo successo in un gruppo di neoplasie rare note come PEComi (30). Tuttavia, risultati significativi appaiono possibili anche nel contesto dei tumori solidi frequenti. Infatti, dati recenti dimostrano come l'attivazione di mTOR nel carcinoma gastrico costituisca un evento non trascurabile, osservabile in circa il 50% dei casi (31). Di qui, i primi tentativi di utilizzare inibitori di mTOR nell'ottica di migliorare l'efficacia delle terapie sistemiche (32,33).

Conclusioni

Negli ultimi anni, l'analisi della cancerogenesi molecolare delle neoplasie epiteliali gastriche ha sicuramente offerto informazioni di grande rilevanza. Si è compreso come i meccanismi molecolari coinvolti nella cancerogenesi delle forme di tipo intestinale siano differenti da quelli prevalenti nelle forme di tipo diffuso. L'elemento di maggiore importanza sul piano clinico risiede nel fatto che la delucidazione di tali meccanismi costituisce il prerequisito per esplorare approcci terapeutici innovativi. Se da un lato le forme convenzionali di trattamento sembrano aver raggiunto il limite di efficacia, è possibile che un uso delle terapie a bersaglio molecolare

basato su solidi razionali preclinici possa tradursi in un beneficio clinico tangibile.

BIBLIOGRAFIA

1. Hamilton JP, Meltzer SJ. A review of the genomics of gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:416-425*
2. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med 2001; 345:784-789*
3. Blaser MJ, Berg DE. Helicobacter pylori genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest 2001; 107:767-773*
4. Isomoto H, Mizuta Y, Miyazaki M, Takeshima F, Omagari K, Murase K, Nishiyama T, Inoue K, Murata I, Kohno S. Implication of NF-kappaB in Helicobacter pylori-associated gastritis. *Am J Gastroenterol 2000; 95:2768-2776*
5. Sasaki N, Morisaki T, Hashizume K, Yao T, Tsuneyoshi M, Noshiro H, Nakamura K, Yamanaka T, Uchiyama A, Tanaka M, Katano M. Nuclear factor-kappaB p65 (RelA) transcription factor is constitutively activated in human gastric carcinoma tissue. *Clin Cancer Res 2001; 7:4136-4142*
6. Katoh M, Katoh M. WNT signaling pathway and stem cell signaling network. *Clin Cancer Res 2007; 13:4042-4045*
7. Huang H, He X. Wnt/beta-catenin signaling: new (and old) players and new insights. *Curr Opin Cell Biol 2008; 20:119-125*
8. Nakayama M, Hisatsune J, Yamasaki E, Isomoto H, Kurazono H, Hatakeyama M, Azuma T, Yamaoka Y, Yahiro K, Moss J, Hirayama T. Helicobacter pylori VacA-induced inhibition of GSK3 through the PI3K/Akt signaling pathway. *J Biol Chem 2009; 284:1612-1619*
9. Jeanes A, Gottardi CJ, Yap AS. Cadherins and cancer: how does cadherin dysfunction promote tumor progression? *Oncogene 2008; 27:6920-6929*
10. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegert A, Corso G, Schouten J, Fitzgerald R, Vogelsang H, Keller G, Dwerryhouse S, Grimmer D, Chin SF, Yang HK, Jackson CE, Seruca R, Roviello F, Stupka E, Caldas C, Huntsman D. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet 2009; 18:1545-1555*
11. Cheng XX, Wang ZC, Chen XY, Sun Y, Kong QY, Liu J, Gao X, Guan HW, Li H. Frequent loss of membranous E-cadherin in gastric

cancers: A cross-talk with Wnt in determining the fate of beta-catenin. *Clin Exp Metastasis 2005; 22:85-93*
12. Humar B, Blair V, Charlton A, More H, Martin I, Guilford P. E-cadherin deficiency initiates gastric signet-ring cell carcinoma in mice and man. *Cancer Res 2009; 69:2050-2056*
13. Ebert MP, Fei G, Kahmann S, Müller O, Yu J, Sung JJ, Malfertheiner P. Increased beta-catenin mRNA levels and mutational alterations of the APC and beta-catenin gene are present in intestinal-type gastric cancer. *Carcinogenesis 2002; 23:87-91*
14. Fang DC, Luo YH, Yang SM, Li XA, Ling XL, Fang L. Mutation analysis of APC gene in gastric cancer with microsatellite instability. *World J Gastroenterol 2002; 8:787-791*
15. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, Hamilton SR. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology 1992; 102:1980-82*
16. Otto F, Lübbert M, Stock M. Upstream and downstream targets of RUNX proteins. *J Cell Biochem 2003; 89:9-18*
17. Look AT. Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. *Science 1997; 278:1059-64*
18. Li QL, Ito K, Sakakura C, Fukamachi H, Inoue K, Chi XZ, Lee KY, Nomura S, Lee CW, Han SB, Kim HM, Kim WJ, Yamamoto H, Yamashita N, Yano T, Ikeda T, Itohara S, Inazawa J, Abe T, Hagiwara A, Yamagishi H, Ooe A, Kaneda A, Sugimura T, Ushijima T, Bae SC, Ito Y. Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. *Cell 2002; 109:113-124*
19. Katayama Y, Takahashi M, Kuwayama H. Helicobacter pylori causes runx3 gene methylation and loss of expression in gastric epithelial cells, which is mediated by nitric oxide produced by macrophages. *Biochem Biophys Res Commun 2009; 388:496-500*
20. Hsu PI, Hsieh HL, Lee J, Lin LF, Chen HC, Lu PJ, Hsiao M. Loss of RUNX3 expression correlates with differentiation, nodal metastasis, and poor prognosis in gastric cancer. *Ann Surg Oncol 2009; 16:1686-94*
21. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY, ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol 2009; 20(suppl 4):64-67*
22. Stegmeier F, Warmuth M, Sellers WR, Dorsch M. Targeted cancer therapies in the twenty-first century: lessons from imatinib. *Clin Pharmacol Ther 2010; 87:543-552*
23. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science 1987; 235:177-182*
24. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L.

Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med 2001; 344:783-792*

25. Jørgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer. *Oncology 2010; 78:26-33*
26. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Hill J, Lehle M, Feyereislova A, Bang Y. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy in first line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer. *J Clin Oncol 2009; 27:18s (suppl abstr LBA4509)*
27. El Rayes BF, Salupski M, Bekai-Saab T, Hellbrun LK, Hammad N, Patel B et al. A phase II study of bevacizumab, oxaliplatin, and docetaxel in locally advanced and metastatic gastric and gastroesophageal junction cancers. *Ann Oncol 2010; 21(10):1999-2004*
28. Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Polychronidis A, Zbar A, Kouraklis G, Simopoulos C, Karatzas G. Circulating VEGF levels in the serum of gastric cancer patients: correlation with pathological variables, patient survival, and tumor surgery. *Ann Surg 2002; 236:37-42*
29. Faivre S, Kroemer G, Raymando E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev Drug Discov 2006; 5:671-688*
30. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, Qin W, Fletcher CD, Vena N, Ligon AH, Antonescu CR, Ramaiya NH, Demetri GD, Kwiatkowski DJ, Maki RG. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol 2010; 28:835-840*
31. Yu G, Wang J, Chen Y, Wang X, Pan J, Li G, Jia Z, Li Q, Yao JC, Xie K. Overexpression of phosphorylated mammalian target of rapamycin predicts lymph node metastasis and prognosis of chinese patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res 2009; 15:1821-1829*
32. O'Donnell A, Faivre S, Burris HA 3rd, Rea D, Papadimitrakopoulou V, Shand N, Lane HA, Hazell K, Zoellner U, Kovarik JM, Brock C, Jones S, Raymond E, Judson I. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol 2008; 26:1588-1595*
33. Matsuzaki T, Yashiro M, Kaizaki R, Yasuda K, Doi Y, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K. Synergistic antiproliferative effect of mTOR inhibitors in combination with 5-fluorouracil in scirrhous gastric cancer. *Cancer Sci 2009; 100:2402-2410*

5.0 STORIA NATURALE E QUADRO CLINICO

5.1 Storia naturale e fattori prognostici
5.2 Quadro clinico

5.1 Storia naturale e fattori prognostici

Il carcinoma gastrico in fase avanzata (CGA) è una delle neoplasie del tratto gastroenterico sensibili alla chemioterapia con un tasso di risposte globali di oltre il 50-60%, con un tempo mediano alla progressione (TTP) di 4-5 mesi ed una sopravvivenza mediana che non supera i 7-10 mesi. Solo il 10% ed il 5% dei pazienti sono vivi rispettivamente a 12 e 24 mesi. La prognosi della malattia metastatica e localmente avanzata è differente, con una mediana di sopravvivenza di 7-10 e di 12-15 mesi, rispettivamente (1-4).
La resezione chirurgica della neoplasia primitiva nei pazienti con malattia metastatica potrebbe essere considerata in alcuni casi chirurgia palliativa allo scopo di controllare l'evoluzione della malattia, piuttosto che curare i pazienti. Meno del 50% dei pazienti con malattia metastatica riceve una chirurgia di tipo palliativo e nei pazienti che non ricevono una chirurgia palliativa, la sopravvivenza mediana si riduce di circa 2/3 (5).
Alcuni Autori hanno riportato una sopravvivenza mediana di 9.7 mesi per i pazienti sottoposti a resezione gastrica palliativa e di 7.6 mesi in quelli non resecati ($p<0.001$) (6).
Molti studi hanno valutato i fattori prognostici nei pazienti con carcinoma gastrico in fase precoce, ma pochi in quelli con CGA.
I pricipali fattori prognostici negativi di sopravvivenza sono considerati il *Performance Status* (PS), perdita di peso, presenza di malattia misurabile e di masse addominali, vomito, anoressia, ripresa locale di malattia, metastasi epatiche, presenza di sedi metastatiche multiple, leucocitosi, leucopenia, linfopenia, ipoprotidemia e livelli elevati di CEA.
Chau et al. hanno effettuato un'analisi su 1.080 pazienti affetti da CGA per analizzare i fattori prognostici, identificandone quattro negativi: PS $\geq$ 2, metastasi epatiche, peritoneali e fosfatasi alcalina $\geq$ 100 U/L. Sulla base di tali fattori, è stato costruito un indice prognostico (*Royal Marsden Hospital Prognostic Index*), che consente

di distinguere tre gradi di rischio: basso (senza fattori di rischio), moderato (con 1 o 2 fattori di rischio), alto (con 3 o 4 fattori di rischio). Per i tre sottogruppi di rischio, la sopravvivenza mediana ad un anno è stata rispettivamente del 48.5, 25.7 e 11%. La sopravvivenza globale è stata di 7.9 mesi e per i vari sottogruppi di 11.8, 7.4, e 4.1 mesi, rispettivamente. Inoltre, i pazienti che presentavano metastasi peritoneali, PS $\geq$ 2 e fosfatasi alcalina $\geq$ 100 U/L mostravano ridotte possibilità di risposta alla chemioterapia. Questo indice prognostico dovrebbe essere usato in futuro in studi di fase III e nelle analisi decisionali (7,8).

Recentemente, il *Royal Marsden Hospital Prognostic Index* è stato validato sull'analisi di 905 pazienti (90%) dello studio REAL-2.

La fosfatasi alcalina > 100 U/L è risultata essere un fattore prognostico negativo (p=0.005) all'analisi univariata e perdeva di significato all'analisi multivariata, mentre gli altri tre fattori prognostici (PS $\geq$ 2, metastasi epatiche e peritoneali) assumevano valore altamente significativo. La mediana di sopravvivenza era rispettivamente di 13.6 mesi nei pazienti a basso rischio, 9.5 mesi in quelli a rischio intermedio e 5.1 mesi in quelli a rischio elevato. L'associazione dei risultati dello studio REAL-2 con la precedente analisi combinata (2.082 pazienti: di questi, 1.721 provvisti di tutti i quattro i fattori prognostici) ha confermato una differenza significativa in sopravvivenza fra i tre gruppi di rischio, in accordo con l'indice prognostico con una mediana di sopravvivenza per i tre gruppi di 12.7, 8.6 e 4.3 mesi, rispettivamente (9). Questi dati confermano il valore e la riproducibilità dell'indice prognostico del *Royal Marsden Hospital* nel CGA. Lee et al. hanno valutato un modello prognostico di sopravvivenza in uno studio retrospettivo su 1.455 pazienti con cancro gastrico metastatico (6).

Nell'analisi multivariata, il PS (ECOG 2-4), la non precedente gastrectomia, il numero dei leucociti, l'albumina, la fosfatasi alcalina, la calcemia, l'ascite, la malattia misurabile e le metastasi ossee e midollari influenzavano negativamente, in modo statisticamente significativo, la sopravvivenza. Il modello di Cox è stato usato per definire i fattori indicativi di breve sopravvivenza. L'assenza di precedente gastrectomia, l'albumina < 3.6 g/dL, la fosfatasi alcalina > 85 U/L, ECOG PS $\geq$ 2, la presenza di metastasi ossee ed ascite sono risultati tutti fattori significativi di più bassa sopravvivenza. Inoltre, gli Autori hanno definito tre gruppi di pazienti: quelli a basso rischio (senza o con 1 fattore di rischio), a rischio intermedio

(da 2 a 4 fattori di rischio) ed ad alto rischio (con 5 o 6 fattori di rischio). La sopravvivenza mediana per ciascun gruppo era rispettivamente di 12.5, 7 e 2.5 mesi. I pazienti ad alto rischio presentavano un rischio quadruplicato di morte. I tassi di sopravvivenza ad un anno erano rispettivamente del 52.4%, 27.3% e 8.9%. La presenza di metastasi ossee rappresentava un fattore prognostico indipendente ed i pazienti con metastasi ossee avevano una sopravvivenza mediana di 4 mesi verso gli 8.7 mesi osservata nei pazienti che non avevano metastasi ossee. Questo studio, rispetto a quello di Chau, ha molti potenziali vantaggi, quali l'omogeneità della valutazione clinica, radiologica e patologica ed il fatto che includeva il 97% di pazienti con malattia metastatica e solo lo 0.5% con malattia esofago-gastrica.
Un altro aspetto ancora poco chiaro relativo ai pazienti affetti da CGA ed in trattamento chemioterapico di prima linea è la relazione esistente fra la risposta tumorale e la prognosi intesa come TTP e sopravvivenza.
Ichikava et al. hanno analizzato l'influenza della risposta globale sulla prognosi della malattia, intesa come TTP e sopravvivenza, durante la chemioterapia di prima linea. In questa analisi, in cui sono stati valutati 25 studi clinici, non è emersa un'evidenza conclusiva della risposta tumorale sulla prognosi del CGA metastatico. Nei pazienti che ricevevano nuovi farmaci (Taxani, Irinotecan, Oxaliplatino) non si osservava alcuna associazione fra risposta globale e sopravvivenza, mentre una moderata correlazione esisteva tra risposta globale e TTP. Nel gruppo trattato con farmaci convenzionali, la risposta globale era moderatamente correlata al TTP ed alla sopravvivenza. Tuttavia, gli Autori concludono auspicando studi futuri con nuovi farmaci (10). Recentemente, Pozzo et al. (11), all'interno del progetto GASTRIC, in una meta-analisi condotta su 3.619 pazienti affetti da CGA metastatico per identificare fattori prognostici, hanno osservato che la sopravvivenza è particolarmente influenzata dal PS, dall'estensione di malattia al momento della presentazione, dal numero e tipo di localizzazioni metastatiche.
Un fattore ancora controverso, ma presente in circa il 9-38% dei pazienti, è rappresentato dalla iperespressione di HER-2 (12), che sembrerebbe essere associata più frequentemente al tipo istologico della variante intestinale sec. Lauren (13) (vedi cap. 4.0), alla localizzazione gastroesofagea (24-32%) piuttosto che gastrica (9.5-18%) (12) ed alla presenza di metastasi epatiche (14). Recentemente, è stato pubblicato lo studio ToGA (15), che ha valutato positivamente

l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-HER-2 (Trastuzumab) ad una chemioterapia con fluoropirimidine, con un incremento del tasso di risposte globali e della progressione libera da malattia (vedi sottocap. 15.2).

Istogenesi

Le variazioni istologiche attraverso le quali si sviluppa il carcinoma gastrico sono estremamente complesse. Le conoscenze attuali sui precursori del carcinoma di tipo intestinale-espansivo consentono di ricostruirne l'istogenesi, confermando nella maggior parte dei casi la sequenza ***atrofia-metaplasia-displasia-neoplasia***.

Per quanto concerne il carcinoma diffuso-infiltrativo, sono stati compiuti vari tentativi allo scopo di verificarne i precursori (displasia globoide e distorsioni citoarchitetturali) (16,17), ma non si è in possesso di dati sicuri. In questo capitolo, saranno prese in considerazione 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, subito al di sotto della superficie delle foveole (18). Le modifiche metaplasiche precoci si verificano in questa zona e si estendono dapprima alle cellule della base e, progressivamente, a tutte le altre cellule della ghiandola provocandone l'iperplasia. La metaplasia 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. La metaplasia intestinale viene attualmente divisa in due tipi: completa (o di tipo I), se sono presenti tutti gli enzimi contenuti normalmente nella mucosa intestinale ed incompleta (o di tipo II), se è presente solo una limitata quantità degli stessi enzimi.

b) Displasia

Poco si conosce su come s'instaura e si sviluppa la displasia e quali fattori cancerogeni siano coinvolti in questo processo. Per porre diagnosi di carcinoma intramucoso è richiesta l'invasione della lamina

propria da parte di cellule neoplastiche. E' verosimile che l'induzione al cambiamento in senso neoplastico sia incrementata dallo stato iperproliferativo indotto dalla metaplasia intestinale (19). Istologicamente, la displasia è per lo più di tipo adenomatoso: le ghiandole displasiche possono presentarsi in forma piatta o protrudere verso il lume, formando polipi adenomatosi. La displasia è ritenuta una lesione dinamica, con caratteristiche evolutive dai gradi lievi a quelli più severi (20). Viene classificata in due gradi (basso ed alto grado) in base alla severità delle alterazioni citologiche ed architetturali (21,22).

c) Trasformazione ed evoluzione neoplastica

Generalmente, la neoplasia si sviluppa su un'area molto vasta coinvolgendo simultaneamente un ampio numero di strutture ghiandolari della mucosa senza una vera diffusione attraverso la parete (23). L'inizio dell'istogenesi in senso neoplastico ha luogo nella zona proliferativa delle ghiandole gastriche, situata nel colletto, in cui avvengono le prime modificazioni in senso metaplasico e displasico.

Nel caso del carcinoma intestinale-espansivo, il tumore si sviluppa in ghiandole gastriche con marcati segni di atrofia e, soprattutto, di metaplasia intestinale e la zona proliferativa si estende inizialmente verso la base della ghiandola, interessandola successivamente in modo completo. L'infiltrazione inizia nella zona proliferativa con estensione all'esterno della ghiandola, verso lo stroma, le ghiandole adiacenti e la lamina propria. L'infiltrazione della membrana basale segna il passaggio da carcinoma preinvasivo a carcinoma intramucoso (24). Alcuni tumori a crescita espansiva sono caratterizzati da un denso infiltrato infiammatorio stromale con costituzione di follicoli linfatici e centri germinativi, che s'intersecano con nidi di cellule neoplastiche, ascrivendo una prognosi particolarmente favorevole per queste varianti istologiche (25).

Nel caso del carcinoma indifferenziato lo sviluppo della neoplasia avviene sempre nella zona proliferativa, ma a carico dell'istmo della ghiandola, in quanto non è presente la metaplasia intestinale e l'iperplasia dell'epitelio rigenerativo. L'espansione del tumore avviene sempre nella zona proliferativa con tendenza delle ghiandole ad anastomizzarsi fra loro. Le cellule sono estremamente indifferenziate, con ampi nuclei e Figure mitotiche (26,27). Anche in

questo caso, l'infiltrazione della membrana basale avviene in modo precoce e massivo e, molto spesso, è difficile da riconoscere.
E' stato calcolato, sulla base del tempo di raddoppiamento del tumore gastrico, che un tumore per diventare di alcuni millimetri può impiegare fino ad oltre cinque anni e nel momento in cui inizia ad interessare la parete gastrica, la velocità di crescita aumenta fino a trenta volte con un tempo di raddoppiamento delle metastasi di circa 3 mesi (19). Questo comportamento biologico, di crescita lenta all'inizio e di successiva rapida accelerazione, è un fattore di grande rilevanza clinica per la programmazione terapeutica.

d) Modalità di diffusione
Il cancro gastrico, nelle sue fasi iniziali (EGC), tende a diffondersi nella lamina propria, infiltrando la *muscularis mucosae*, la sottomucosa ed i vari strati della parete gastrica, diventando un carcinoma avanzato. L'invasione linfatica è precoce in questa neoplasia ed è legata all'anatomia normale della distribuzione dei vasi linfatici nella sottomucosa, che costituiscono un ricco plesso situato appena al di sopra della *muscularis mucosae*, all'interno ed al di sotto di essa. I linfatici sono 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 (28). Durante la gastrite atrofica, la mucosa si assottiglia e si assiste alla diminuzione del numero delle ghiandole e/o ad una loro sostituzione metaplastica. In questo nuova situazione anatomica i vasi linfatici penetrano fino al terzo superiore della lamina propria (29).
Nei carcinomi di tipo intestinale-espansivo che insorgono su mucosa atrofico/metaplastica, la zona proliferativa viene a trovarsi a contatto con i capillari linfatici; nelle forme ulcerate, sono stati osservati fenomeni di stasi linfatica nel tessuto circostante con capillari linfatici, mentre le forme depresse tendono ad infiltrare e distruggere precocemente la *muscularis mucosae*, consentendo alle cellule neoplastiche di penetrare nei vasi linfatici.
L'infiltrazione duodenale avviene attraverso la tonaca muscolare per infiltrazione diretta ed attraverso i vasi linfatici sottosierosi; mentre la diffusione all'esofago è quasi esclusivamente dovuta alla permeazione dei linfatici sottomucosi e può avvenire anche con mucosa sovrastante sana. Nel caso di neoplasie gastriche a localizzazione prossimale, è stata evidenziata una maggiore frequenza d'interessamento

linfonodale nella regione perigastrica superiore, mentre quelli a localizzazione distale hanno una più bassa incidenza di metastasi linfonodali nella regione paracardiale.
La diffusione per via ematica è abbastanza frequente con metastasi a distanza nel fegato, nei polmoni e, in misura minore, nelle ossa e nel midollo osseo. I vasi sanguigni sono infatti presenti a tutti i livelli, nella lamina propria della mucosa e nella sottomucosa.
Frequenti sono le metastasi per via peritoneale, soprattutto nei tumori affioranti alla superficie del viscere, con estensione a tutta la sierosa peritoneale ed alle ovaie.
Infine, la neoplasia può estendersi per contiguità alla superficie anteriore del pancreas (soprattutto nei tumori del terzo medio dello stomaco), al mesocolon trasverso ed al lobo sinistro del fegato.

5.2 Quadro clinico

I sintomi sono vaghi ed aspecifici (30), di solito sottovalutati per molto tempo o trattati come "gastrite" od ulcera benigna: i più comuni sono il calo ponderale, il dolore, la nausea, l'anoressia, l'anemia, talora la disfagia e la sazietà precoce. I sintomi possono essere assenti fino a che il tumore non raggiunge dimensioni tali da dare stenosi od emorragie. La dispepsia organica in soggetti ad alto rischio (31) può essere associata a reflusso gastroesofageo, ulcera peptica ed a dispepsia funzionale, che sono presenti nei soggetti che si rivolgono ai medici di medicina generale, ma anche nella popolazione generale. Soltanto in pochi casi, la dispepsia è causata da neoplasie gastroesofagee (32).
Devono essere considerati sintomi di allarme tali da giustificare l'indicazione all'endoscopia immediata (33): perdita di peso, disfagia, segni e sintomi di sanguinamento gastrointestinale, anemia e vomito persistente. Tuttavia, l'uso precoce di terapia antisecretoria non sembra modificare l'*outcome* nel caso di diagnosi ritardata di neoplasia (34). Circa il 30% degli EGC presenta dispepsia, che risulta indistinguibile dalla malattia cronica dell'ulcera peptica. La presenza di masse addominali clinicamente palpabili tende ad indicare l'estensione regionale della malattia. Manifestazioni cliniche di estensione metastatica sono la comparsa di dolori addominali, l'aumento di volume del fegato, la comparsa di ascite, l'ittero e

i linfonodi palpabili (quelli della regione sopraclaveare sinistra vengono identificati come il segno di Troiser).
Talvolta, la malattia metastatica si estende a livello peritoneale con interessamento delle ovaie (tumore di Krukenberg) e successiva diffusione allo sfondato pre-rettale e retro-vescicale.
Talvolta, coesistono manifestazioni paraneoplastiche di tipo cutaneo (dermatomiosite o *acantosis nigricans*), anemia microangiopatica emolitica, coagulazione intravascolare disseminata (CID) arteriosa e trombosi a livello venoso (sindrome di Trousseau).

BIBLIOGRAFIA

1. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol 2003; 56:1-9*
2. Jemal R, Guilloux A, Oshima A et al. Incidence and mortality from stomach cancer in Japan, Slovenia and the USA. *Int J Cancer 2002; 97:811-18*
3. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin 2005; 55:10-30*
4. Di Costanzo F, Giommoni E, Antonuzzo L. New Findings on the Treatment of Advanced Gastric Cancer (Part I). *Cancer Chemotherapy Review 2009; 4:21-36*
5. Tas F, Aykan NF, Aydiner A et al. The roles of chemotherapy and surgery in gastric carcinoma and the influence of prognostic factors on survival. *Am J Clin Oncol 2000; 23:53-7*
6. Lee J, Lim T, Uhm JE et al. Prognostic model to predict survival following first line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol 2007; 18:886-91*
7. Cervantes A, Rosellò S, Roda D et al. The treatment of advanced gastric cancer: current strategies and future perspectives. *Ann Oncol 2008; 19:103-7*
8. Chau I, Norman AR, Cunningham D et al. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophagogastric cancer. Pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol 2004; 22:2395-403*
9. Chau I, Ashley S, Cunningham D. Validation of the Royal Marsden Hospital Prognostic Index in advanced esophagogastric cancer using individual patient data from the REAL 2 Study. *J Clin Oncol 2009; 27:3-4*

10. Ichicawa W, Sasaki Y. Correlation between tumor response to first line chemotherapy and prognosis in advanced gastric cancer patients. *Ann Oncol 2006; 17:1665-72*
11. Pozzo C, Ohashi Y. Meta-analyses of randomized trials assessing the influence of chemotherapy and prognostic factor in advanced/recurrent gastric cancer. *J Clin Oncol 2009; 27:15S abstract 4550*
12. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol 2008; 19:1523-9*
13. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res 1991; 51:1034-8*
14. Ougolkov A, Yamashita K, Bilim V et al. Abnormal expression of E-cadherin, beta-catenin, and c-erbB-2 in advanced gastric cancer: its association with liver metastasis. *Int J Colorectal Dis 2003; 18:160-6*
15. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of her2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet 2010; 376:687-97*
16. Ghandur-Mnaymneh L, Paz J, Roldan E et al. Dysplasia of nonmetaplastic gastric mucosa. *Am J Surg Pathol 1988; 12:96-114*
17. Borcherd F, Mittelstaedt A, Stuv G. Resektionsmagen und klassifications probleme verschiedemer dysplasienformen. *Vercht Dt path Ges 1979; 63:250*
18. Helander HF. The cells of the gastric mucosa. *Int Rev Cytol 1981; 70:217-89*
19. Williamson RCN. Hyperplasia and neoplasia of the intestinal tract. *Ann R Coll Surg Engl 1979; 61:341-8*
20. Bigotti A, Sciarretta F, Bigotti G. Anatomia ed istologia patologica. *In "I tumori dello Stomaco", M Lopez Ed, SEU Roma, 1989; pag 15*
21. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, Riddell RH, Sipponen P, Watanabe H. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol 2000; 24:167-76*
22. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser C, Fléjou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia, E Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut 2000; 47:251-255*
23. Hess R. Early cancer of the stomach. *Gastroenterologia 1956; 86(3):365-9*
24. Saito K, Shimoda T. The histogenesis and early invasion of gastric cancer. *Acta Pathol Jpn 1986; 36:1307-18*

25. 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 1983; 13:177-83*
26. Nagayo T: The dysplasia of the gastric mucosa and its relation to the precancerous state. *Gann 1981; 72:813-23*
27. Ming SC, Bajtei A, Correa P et al. Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria. *Cancer 1984; 54:1794-801*
28. Lehnert T, Erlandson RA, Decosse JJ. Lymph and blood capillaries of the human gastric mucosa. *Gastroenterology 1985; 89:939-50*
29. Listrom MB, Fenoglio-Preiser C. Lymphatic distribution of the stomach in normal, inflammatory, hyperplastic and neoplastic tissue. *Gastroenterology 1987; 93:506-14*
30. Maconi G, Manes G, Bianchi Porro G. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol 2008; 14:1149-55*
31. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl 1999; 231:3-8*
32. Talley NJ, Weaver AL, Tesmer DL, Zinsmeister AR. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology 1993; 105:1378-1386*
33. Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JA, Kalloo AN, Petersen BT, Raddawi HM, Ryan ME, Vargo JJ 3rd, Young HS, Fanelli RD, Hyman NH, Wheeler-Harbaugh J. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc 2001; 54:815-817*
34. Panter SJ, O'Flanagan H, Bramble MG, Hungin AP. Empirical use of antisecretory drug therapy delays diagnosis of upper gastrointestinal adenocarcinoma but does not effect outcome. *Aliment Pharmacol Ther 2004; 19:981-988*

6.0 DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

6.1 Biomarcatori circolanti
6.2 Biomarcatori tessutali

6.1 Biomarcatori circolanti

I biomarcatori circolanti svolgono un ruolo marginale nella diagnosi del carcinoma dello stomaco, per le ancora scarse conoscenze disponibili. Infatti, nessuna delle linee-guida prodotte dalle più autorevoli Agenzie Nazionali ed Internazionali (SIGN, NICE, AHRQ, CMA, NCCN, PNLG, NZGG) e dalle principali Società Scientifiche gastroenterologiche ed oncologiche (AIGO, SIGE, SIED, AGA, ACG, BSG, ASCO, AIOM, ESMO) (1-10) fa riferimento ai biomarcatori circolanti non solo per lo *screening* e la diagnosi, ma anche per la previsione del decorso della malattia e per il monitoraggio post-operatorio. Lo stesso discorso vale per i GIST. Anche il NACB (*National Academy Clinical Biochemistry*), nell'aggiornamento sull'utilizzo dei biomarcatori nei tumori del fegato, vescica, cervice uterina e stomaco, pubblicato nel marzo 2010 (11), ribadisce che ad oggi nessun biomarcatore è raccomandabile per l'utilizzo clinico routinario, a causa dell'eterogeneità dei risultati degli studi, della natura retrospettiva della maggior parte dei lavori, della limitata dimensione campionaria e della variabilità delle procedure chirurgiche e diagnostiche usate come riferimento e confronto. In Tabella 1, sono riportati i dati di accuratezza diagnostica dei biomarcatori comunemente utilizzati (12).

Tabella 1 Biomarcatori circolanti comunemente utilizzati nel carcinoma dello stomaco

Biomarcatore	*Utilizzo*	*Fase di sviluppo*	*Livello di evidenza*
CEA	Prognosi, monitoraggio post-operatorio	Dati contrastanti; necessità di ulteriori studi	III, IV
CA19.9	Prognosi, monitoraggio post-operatorio	Dati contrastanti; necessità di ulteriori studi	III, IV

segue

CA72.4	Prognosi, monitoraggio post-operatorio	Necessità di ulteriori studi	III, IV
Citocheratine (CYFRA 21.1, TPA, TPS)	Prognosi	Necessità di ulteriori studi	IV
β-HCG	Prognosi	Necessità di ulteriori studi	IV

modificata da Sturgeon CM, Diamandis E. *Clin Chem 2010; 56(6):e1-48* (11)

D'altro canto, le raccomandazioni prodotte da queste Organizzazioni e Società Scientifiche Internazionali riflettono l'approccio prevalente utilizzato per la diagnosi del carcinoma dello stomaco in Occidente, che è rappresentato dalla diagnostica per immagini, al contrario dei Paesi Asiatici, dove anche i biomarcatori trovano largo impiego. Interessante osservare come l'incidenza di questa malattia nei due Paesi sia molto differente (in calo in Europa, tra le prime cause di morte in Asia) (vedi cap. 1.0).
Tuttavia, come riporta il NACB, i biomarcatori circolanti nelle neoplasie dello stomaco (adenocarcinoma, GIST e NETs) sono estesamente studiati; più di 2.500 referenze bibliografiche sono state identificate tra il 2008 ed il 2010 nell'ambito di una ricerca bibliografica in MEDLINE (*Pubmed*).
Gran parte dei lavori riguarda la capacità dei biomarcatori di fornire, assieme alle metodiche d'indagine tradizionali od ai fattori clinico-patologici noti, un'informazione più precisa sul decorso clinico o, più tempestiva, sulla presenza di una recidiva, in modo da selezionare il trattamento terapeutico ottimale. In Tabella 2 sono elencati i biomarcatori circolanti più comunemente utilizzati assieme alla fase di sviluppo del biomarcatore ed al livello di evidenza.

Tabella 2 Sensibilità diagnostica dei biomarcatori circolanti comunemente utilizzati

Biomarcatore	*Livello di cut-off*	*Stadi*	
		precoci	*avanzati*
CEA	5 μg/L	< 20%	45-50%
CA19.9	37 kU/L	< 20%	20-50%
CA72.4	6 kU/L	< 20%	30-40%
Citocheratine (CYFRA 21.1, TPA, TPS)	Variabile	15-25%	30-50%
β-HCG	4 μg/L	20-35%	30-50%

modificata da Sturgeon CM, Diamandis E. *Clin Chem 2010; 56(6):e1-48* (11)

CEA e CA19.9 sono analizzati anche in alcuni recenti lavori per quanto riguarda il significato dei relativi livelli pre- (13) e post-operatori (14) sulla probabilità di recidiva.
Livelli pre- e post-operatori di CA19.9 e CEA elevati (superiori al *cut-off*) per tutta la durata del *follow-up* hanno una diversa accuratezza predittiva: in particolare, per il CA19.9 si osserva una sensibilità del 78.9% ed una specificità del 76.5% e per il CEA una sensibilità dell'83.3% ed una specificità del 60% per la predizione della recidiva, mentre in pazienti con livelli pre-operatori negativi la specificità e la sensibilità sono del 92.9% e del 23.4% per il CEA e del 95% e del 18.8% per il CA19.9. Inoltre, il tasso di recidive nei pazienti in cui i biomarcatori sono persistentemente positivi è dell'80% contro il 35% nei pazienti in cui i valori ritornano poi alla normalità.
La bassa sensibilità del CEA e del CA19.9 per la predizione di recidiva dopo intervento curativo è confermato anche in altro studio (sensibilità e specificità di 63% e 77% rispettivamente per la combinazione di biomarcatori) con un tasso di falsi positivi pari al 23% (15), indicando come il monitoraggio con questi biomarcatori non sia sufficientemente accurato per un utilizzo clinico. Un aumento aspecifico e transitorio dei livelli di questi biomarcatori può verificarsi, infatti, anche a seguito dello stesso intervento di gastrectomia, che causa un deterioramento nel metabolismo del glucosio ed una disfunzione a carico del fegato e della colecisti a causa della recisione del nervo vago od anche

della chemioterapia. Infatti, si è visto che in circa il 20% dei pazienti in trattamento, i biomarcatori aumentano mediamente dopo circa 3 settimane dall'inizio e perdurano mediamente anche per 7-9 settimane (16).
Va inoltre ricordato che esistono rare forme di neoplasia gastrica a differenziazione epatoide, che secernono tipicamente alfa-fetoproteina quale marcatore circolante (17).
Altri biomarcatori studiati sono i fattori collegati alla risposta immunitaria, le citochine, partendo dall'idea che la disregolazione del sistema immunitario si accompagna spesso alla diffusione sistemica della malattia e sia quindi associata alla prognosi; le molecole coinvolte sono: VEGF nell'angiogenesi e MMP9, MMP2, TIMP1 nella degradazione della matrice extracellulare durante il processo di metastatizzazione.
Tutti gli studi che analizzano il significato prognostico delle citochine (18-20) hanno osservato che il livello di queste molecole, in particolare di IL6, correla in modo diretto con i principali fattori prognostici (stadio, grado di infiltrazione, presenza di metastasi linfonodali e/o a distanza) e livelli elevati di IL6 sono associati ad una ridotta sopravvivenza libera da malattia e/o tempo alla progressione in analisi univariata, ma non in quella multivariata. Gli stessi studi non trovano alcuna correlazione tra i livelli circolanti di IL10 ed i fattori prognostici noti, mentre mostrano un'associazione significativa nell'analisi sia univariata sia multivariata tra livelli elevati di IL10 e ridotta sopravvivenza libera da malattia. Ciò ha portato gli Autori ad ipotizzare che le due categorie di citochine forniscano informazioni diverse e, in particolare, che IL6 sia legata alle caratteristiche del tumore, mentre IL10 alla condizione dell'ospite quale possibile indicazione di uno stato di immunosoppressione dell'ospite, che spesso si accompagna alla malattia metastatica.
Anche per MMP9 e TIMP1 (21-23) esiste in tutti gli studi una correlazione diretta con i fattori prognostici noti (stadio, presenza di metastasi linfonodali ed a distanza, grado d'infiltrazione), ma sia in analisi univariata sia in multivariata solo i livelli elevati di TIMP1 sono associati ad una ridotta sopravvivenza globale sia in tutti pazienti sia nel sottogruppo di pazienti senza metastasi a distanza, dimostrando che TIMP1 è un fattore prognostico indipendente dagli altri parametri di malattia.
Gli stessi risultati sono stati ottenuti per VEGF, anche se non concordemente in tutti gli studi (24,25).

Un certo numero di studi è stato infine focalizzato sull'identificazione e quantificazione di cellule tumorali circolanti mediante l'analisi dell'espressione di alcuni geni quali CEA (26), CK18,19,20 (27), Survivina (28), VEGFR (29), MT1-MMP, UPAR e VEGFR (30,31) o dell'amplificazione di oncogeni (MYC) (32) e dello stato di metilazione di oncosoppressori (RUNX3) (33), per un'indicazione precoce della presenza di micrometastasi.
Nella maggior parte dei lavori, l'espressione dei marcatori correla con i principali fattori clinico-patologici noti, (stadio, grado d'infiltrazione del tumore, presenza di metastasi linfonodale ed a distanza), ma solo in pochi lavori è stata dimostrata un'associazione tra elevati livelli di espressione di questi marcatori ed una ridotta sopravvivenza libera da malattia.
Degni di nota sono gli studi che hanno analizzato l'espressione di MT1-MMP, UPAR e VEGFR in una casistica numerosa (810 pazienti con carcinoma gastrico). Essi rilevano come l'espressione di VEGFR o di MT1-MMP o di UPAR, oltre a correlare con i fattori prognostici convenzionali, sia associata al rischio di metastasi ematogene sincrone e metacrone.
Complessivamente, oltre alle ridotte casistiche, al limitato tempo di osservazione (2-3 anni) ed al tasso di positività variabile di queste molecole (12-50%), il limite maggiore è la mancanza di un metodo sicuro per distinguere le cellule tumorali da quelle normali, considerato che tutte le molecole misurate come biomarcatori sono espresse, anche se in misura variabile, nei controlli sani.
In conclusione, nessuno dei biomarcatori comunemente utilizzati è raccomandabile per l'uso clinico, perché i valori di sensibilità e specificità non sono adeguatamente accurati per la diagnosi, perché gli studi non concordano sul loro significato prognostico indipendente da altri parametri di malattia ed infine, pur risultando utili nella diagnosi della recidiva, non è ancora chiaro quale biomarcatore sia superiore (il *lead time* di anticipo diagnostico è variabile da qualche mese fino anche a più di un anno) e se siano utili per il monitoraggio post-operatorio.
Tra le neoplasie dello stomaco, solo nei tumori neuroendocrini (NETs) del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP) ed in particolare nel gastrinoma, i biomarcatori circolanti hanno un ruolo nella diagnosi. L'utilizzo degli indicatori biochimici nella diagnostica delle neoplasie endocrine del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP) è stato trattato estesamente nell'ambito delle Basi Scientifiche Linee Guida per i

Tumori Neuroendocrini del tratto Gastro-Entero-Pancreatico (GEP), sponsorizzato da Alleanza Contro il Cancro, pubblicato nel 2009 e reperibile sul sito www.alleanzacontroilcancro.it. Dopo questa pubblicazione sono state prodotte le linee-guida per il trattamento e la cura dei tumori neuroendocrini dalla Società Europea per i Tumori Neuroendocrini (ENETS) (34-38), le linee guida sulla diagnosi, trattamento e sorveglianza dei NETs-GEP dalla Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) (39) e dal *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (40), in cui viene considerato il ruolo dei biomarcatori. Le linee guida dell'ESMO, così come alcuni studi recenti, confermano il ruolo della cromogranina plasmatica (CgA) nella diagnosi, nel monitoraggio della risposta alla terapia e nella sorveglianza dei pazienti in *follow-up* (39,41,42), anche se per la diagnosi i parametri di accuratezza diagnostica sono ancora sub-ottimali e permangono i problemi di standardizzazione delle metodiche di dosaggio (38,41). La capacità diagnostica della CgA nei tumori gastro-entero-pancreatici risulta poi essere correlata allo stadio clinico, all'estensione della malattia ed all'attività secretoria. Di diverso parere sono le linee guida dell'NCCN, che sconsigliano l'utilizzo del biomarcatore per la diagnosi iniziale. Per quanto riguarda il monitoraggio post-operatorio, le linee guida dell'ENETS raccomandano il dosaggio della CgA ogni 3-6 mesi durante la terapia per monitorare la risposta ed invece ogni 6 mesi per i primi 2 anni ed una volta all'anno per i 3 anni successivi per la sorveglianza dei pazienti in *follow-up*. Sulla stessa linea s'inseriscono le raccomandazioni dell'NCCN per il monitoraggio post-operatorio, che prevedono il dosaggio della CgA ogni 3-6 mesi.

Oltre alla CgA, anche la gastrina risulta elevata nel gastrinoma e, pertanto, andrebbe sempre determinata. A tale riguardo, le linee guida prodotte dall'ENETS raccomandano il dosaggio della gastrina eventualmente in associazione con la CgA per migliorare la diagnosi del gastrinoma, ma non per la sorveglianza dei pazienti in *follow-up* (37,40). Le linee guida dell'NCCN raccomandano il dosaggio della gastrina nel monitoraggio della risposta al trattamento primario nella malattia non metastatica e nel *follow-up*, in associazione con la CgA, se ritenuto appropriato (40).

Da segnalare, comunque, sono i dati ottenuti dal Registro tedesco dei tumori neuroendocrini, che hanno messo in evidenza come per più di un terzo dei casi inseriti tra il 2000 ed il 2006 manchi sia una diagnosi istopatologica sia la determinazione dei biomarcatori circolanti (43),

nonostante le raccomandazioni prodotte dalle diverse linee guida sull'argomento. Infine, è interessante segnalare che a tutt'oggi in Gran Bretagna si utilizzi ancora la pancreastatina (in disuso dopo la scoperta della CgA), oltre alla CgA per la stadiazione della malattia (44).

BIBLIOGRAFIA

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN 87. Management of oesophageal and gastric cancer. *www.sign.ac.uk*
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer V.I.2010. *http://www.nccn.org*
3. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; British Society of Gastroenterology; British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut 2002; 50(suppl 5):v1-23*
4. Jackson C, Cunningham D, Oliveira J, ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol 2009; 20(suppl 4):34-6*
5. Italian Medical Oncology Association (AIOM). Neoplasie dello stomaco 2009
6. Italian Medical Oncology Association (AIOM). Sarcomi dei tessuti molli e GIST e sarcoma uterini 2009
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft tissue sarcoma. V.2.2010. *http://www.nccn.org*
8. Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulières D, Swallow CJ, Verma S, Canadian Advisory Committee on GIST. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol 2006; 20(3):157-63*
9. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M et al, GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol 2005; 16(4):566-78*
10. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, GIST Guideline Subcommittee. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int J Clin Oncol 2008; 13(5):416-30*
11. Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, Lamerz R, Fritsche HA, Gaarenstroom K, Bonfrer J, Ecke TH, Grossman HB, Hayes P, Hoffmann RT, Lerner SP, Löhe F, Louhimo J, Sawczuk I, Taketa K,

Diamandis EP; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. *Clin Chem 2010 Jun; 56(6):e1-48*

12. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, de Manzoni G, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Preoperative positivity of serum tumor markers is a strong predictor of hematogenous recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol 2001 Dec; 78(4):253-8*
13. Qiu MZ, Lin JZ, Wang ZQ, Wang FH et al. Cutoff value of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 elevation levels for monitoring recurrence in patients with resectable gastric adenocarcinoma. *Int J Biol Markers 2009; 24(4):258-64*
14. Zhang YH, Li Y, Chen C, Peng CW. Carcinoembryonic antigen level is related to tumor invasion into the serosa of the stomach: study on 166 cases and suggestion for new therapy. *Hepatogastroenterology 2009; 56(96):1750-4*
15. Ohtsuka T, Nakafusa Y, Sato S, Kitajima Y, Tanaka M, Miyazaki K. False-positive findings for tumor markers after curative gastrectomy for gastric cancer. *Dig Dis Sci 2008; 53(1):73-9*
16. Kim HJ, Lee KW, Kim YJ, Oh DY et al. Chemotherapy-induced transient CEA and CA19-9 surges in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Acta Oncol 2009; 48(3):385-90*
17. Liu X, Cheng Y, Sheng W, Lu H, Xu X, Xu Y, Long Z, Zhu H, Wang Y. Analysis of clinicopathologic features and prognostic factors in hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Am J Surg Pathol 2010 Oct; 34(10):1465-71*
18. Ikeguchi M, Hatada T, Yamamoto M et al. Serum interleukin-6 and -10 levels in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer 2009; 12(2):95-100*
19. Szaflarska A, Szczepanik A, Siedlar M et al. Preoperative plasma level of IL-10 but not of proinflammatory cytokines is an independent prognostic factor in patients with gastric cancer. *Anticancer Res 2009; 29(12):5005-12*
20. Kim DK, Oh SY, Kwon HC et al. Clinical significances of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in operable gastric cancer. *BMC Cancer 2009; 9:155*
21. Emara M, Cheung PY, Grabowski K et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 and conventional tumor markers (CEA and CA 19-9) in patients with colorectal and gastric cancers. *Clin Chem Lab Med 2009; 47(8):993-1000*
22. Mroczko B, Groblewska M, Łukaszewicz-Zajac M et al. Pre-treatment serum and plasma levels of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 (TIMP-1) in gastric cancer patients. *Clin Chem Lab Med 2009; 47(9):1133-9*

23. Yoshikawa T, Cho H, Tsuburaya A et al. Impact of plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 on long-term survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer 2009; 12(1):31-6*
24. Vidal O, Metges JP, Elizalde I et al. High preoperative serum vascular endothelial growth factor levels predict poor clinical outcome after curative resection of gastric cancer. *Br J Surg 2009; 96(12):1443-51*
25. Oh SY, Kwon HC, Kim SH et al. Clinicopathologic significance of HIF-1alpha, p53, and VEGF expression and preoperative serum VEGF level in gastric cancer. *BMC Cancer 2008; 8:123*
26. Ishigami S, Sakamoto A, Uenosono Y et al. Carcinoembryonic antigen messenger RNA expression in blood can predict relapse in gastric cancer. *J Surg Res 2008; 148(2):205-9*
27. Koga T, Tokunaga E, Sumiyoshi Y et al. Detection of circulating gastric cancer cells in peripheral blood using real time quantitative RT-PCR. *Hepatogastroenterology 2008; 55(84):1131-5*
28. Yie SM, Lou B, Ye SR et al. Detection of survivin-expressing circulating cancer cells (CCCs) in peripheral blood of patients with gastric and colorectal cancer reveals high risks of relapse. *Ann Surg Oncol 2008; 15(11):3073-82*
29. Mimori K, Fukagawa T, Kosaka Y et al. Hematogenous metastasis in gastric cancer requires isolated tumor cells and expression of vascular endothelial growth factor receptor-1. *Clin Cancer Res 2008; 14(9):2609-16*
30. Mimori K, Fukagawa T, Kosaka Y et al. A large-scale study of MT1-MMP as a marker for isolated tumor cells in peripheral blood and bone marrow in gastric cancer cases. *Ann Surg Oncol 2008; 15(10):2934-42*
31. Kita Y, Fukagawa T, Mimori K et al. Expression of uPAR mRNA in peripheral blood is a favourite marker for metastasis in gastric cancer cases. *Br J Cancer 2009; 100(1):153-9*
32. Park KU, Lee HE, Park do J, Jung EJ, Song J et al. MYC quantitation in cell-free plasma DNA by real-time PCR for gastric cancer diagnosis. *Clin Chem Lab Med 2009; 47(5):530-6*
33. Sakakura C, Hamada T, Miyagawa K et al. Quantitative analysis of tumor-derived methylated RUNX3 sequences in the serum of gastric cancer patients. *Anticancer Res 2009; 29(7):2619-25*
34. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, Mitry E, Pavel M, Platania M, Salazar R, Plöckinger U. Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology 2009; 90(2):214-9*
35. Oberg K, Ferone D, Kaltsas G, Knigge UP, Taal B, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of

Care in Neuroendocrine Tumors: biotherapy. *Neuroendocrinology 2009; 90(2):220-6*
36. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudła B, de Herder WW, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology 2009; 90(2):220-6*
37. Arnold R, Chen YJ, Costa F, Falconi M, Gross D, Grossman AB, Hyrdel R, Kos-Kudła B, Salazar R, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology 2009; 90(2):227-33*
38. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (2009) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology 2009; 90(2):194-202*
39. Oberg K, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol 2009; 20(suppl 4):150-3*
40. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw V.2.2009 http://www.nccn.org*
41. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A-Biological Function and Clinical Utility in Neuro Endocrine Tumor Disease. *Ann Surg Oncol 2010; 17(9):2427-43*
42. Massironi S, Fraquelli M, Paggi S, Sangiovanni A, Conte D, Sciola V, Ciafardini C, Colombo M, Peracchi M. Chromogranin A levels in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis 2009; 41(1):31-5*
43. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B, Papotti M, Rindi G, Plöckinger U. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology 2009; 90(2):162-6*
44. Stronge RL, Turner GB, Johnston BT, McCance DR, McGinty A, Patterson CC, Ardill JE. A rapid rise in circulating pancreastatin in response to somatostatin analogue therapy is associated with poor survival in patients with neuroendocrine tumours. *Ann Clin Biochem 2008; 45(Pt 6):560-6*

6.2 Biomarcatori tessutali

Si definiscono biomarcatori tessutali una serie di variabili biologiche valutabili su tessuto e che presentano una correlazione con il comportamento biologico clinico della patologia neoplastica. Si tratta, in genere, di molecole coinvolte nei meccanismi di sviluppo e progressione tumorale, quali la proliferazione cellulare, l'angiogenesi, l'invasione locale ed il processo di metastatizzazione.
La conoscenza di tali fattori e del loro ruolo patogenetico non solo può permettere di definire più accuratamente l'andamento della malattia, ma può avere anche un importante impatto terapeutico, facilitando lo sviluppo di terapie mirate, che intervengano specificatamente sui meccanismi patogenetici identificati dai marcatori stessi.
Riguardo al carcinoma gastrico, quanto ad oggi prodotto non è di facile interpretazione e la maggior parte delle molecole studiate come potenziali biomarcatori tessutali non ha avuto successo per problematiche relative alla sensibilità, alla specificità ed all'affidabilità dei marcatori oggetto di studio. Un fattore limitante nell'analisi dei numerosi dati disponibili è rappresentato dalla scarsa omogeneità nei disegni degli studi, nei metodi utilizzati e nell'interpretazione dei risultati ottenuti. Per valutare in maniera opportuna l'apporto fornito dai singoli studi, è necessario che questi vengano progettati e condotti seguendo criteri condivisi, che permettano di confrontare in maniera adeguata i dati riportati (1).
I biomarcatori tessutali possono essere distinti in tre gruppi, a seconda del loro significato diagnostico, prognostico o predittivo di risposta al trattamento.

Biomarcatori diagnostici
Relativamente a questa prima categoria di marcatori, è ormai accertato che la valutazione istopatologica delle lesioni precancerose abbia portato alla diagnosi precoce ed all'aumento della sopravvivenza dei pazienti e che, attualmente, la displasia rappresenta il fattore predittivo di progressione neoplastica migliore e più affidabile (2).
Molti studi sono stati condotti per cercare di definire quali caratteristiche biologiche potessero aumentare le possibilità di diagnosi precoce di questa forma neoplastica.
La mutazione germinale del gene codificante per la E-cadherina (*CDH-1*) è stata definitivamente associata alla forma ereditaria di

tumore gastrico di tipo diffuso ed è quindi usata per lo *screening* e la diagnosi di questa patologia (3).
La forma sporadica di carcinoma gastrico di tipo intestinale è frequentemente preceduta dalla presenza di gastrite cronica atrofica e di metaplasia intestinale. Quest'ultima rappresenta un fattore di particolare interesse, poiché si tratta di un'alterazione permanente, indicativa di un cambiamento del programma genetico ed epigenetico delle cellule staminali o progenitrici. Alcuni Autori hanno proposto che il riscontro d'instabilità genomica (instabilità dei microsatelliti e perdita di eterozigosi) nella metaplasia intestinale possa rappresentare un potenziale marcatore per il rischio di carcinoma gastrico e per la valutazione clinica del suo potenziale maligno (4). Diversi studi hanno inoltre dimostrato che molti tumori gastrici hanno un profilo d'espressione delle mucine alterato, suggerendo il possibile uso di queste molecole come marcatori diagnostici e prognostici (5).

Biomarcatori prognostici
La stadiazione clinico-patologica, basata sul sistema TNM (vedi cap. 10.0), è il migliore indicatore prognostico attualmente disponibile. Lo stato linfonodale, parte integrante del sistema TNM, è di forte significato prognostico ed è stato riportato che anche l'identificazione di cellule tumorali occulte nei linfonodi, mediante metodiche immunoistochimiche, può risultare importante (6). Altre variabili istopatologiche, come la presenza d'invasione vascolare, linfatica, perineurale e l'istotipo, si sono dimostrate di valore prognostico indipendente. Tuttavia, i sistemi classificativi in uso, basati su tecniche d'indagine soggettive, quali l'esame istologico ed immunoistochimico del tessuto, non hanno un significato clinico robusto. Infatti, tumori gastrici con la medesima istologia possono avere decorso clinico completamente differente e richiedere trattamenti diversi; ciò probabilmente sta ad indicare la presenza di un ampio spettro di sottotipi molecolari. Queste osservazioni hanno dato vita a nuove possibilità classificative e stadiative basate su caratteristiche molecolari, incentrate sull'analisi delle alterazioni dei geni correlati al cancro gastrico.
L'applicazione della biologia molecolare in questo settore ha portato alla scoperta di numerosi potenziali indicatori prognostici.
La ridotta espressione di alcuni geni oncosoppressori, quali *TP53, APC, p16* e *hMLH1* e l'aumentata espressione di alcuni oncogeni,

quale ad esempio *bcl-2*, sono risultate associate a tassi di sopravvivenza ridotti (7,8).
L'iperespressione delle metalloproteinasi di matrice MMP-2 e MMP-7 è frequentemente correlata alla presenza di metastasi linfonodali e alla profondità dell'infiltrazione neoplastica (9,10).
Anche la diminuita espressione di *PTEN* è stata correlata con caratteristiche prognostiche negative, come la presenza di metastasi, la profondità dell'invasione e lo scarso grado di differenziazione (11,12).
Un simile valore prognostico è stato associato ad alterazioni dell'espressione dei recettori per i glucocorticoidi, IGF-IR, EGFR, HER2, HER3 e VEGFR3, anche se riguardo a quest'ultimo sono stati prodotti risultati discordanti (13-18).
Uno studio concluso da poco, incentrato sull'instabilità cromosomica, ha identificato diverse alterazioni a carico dei geni *MYC* ed *A2BP1,* che potrebbero essere utili indicatori prognostici in pazienti con carcinoma gastrico in fase precoce (19).
Alcuni studi hanno inoltre dimostrato che neoplasie gastriche con un elevato livello di instabilità microsatellitare presentano peculiari caratteristiche clinico-patologiche e si associano ad una prognosi più favorevole (20-22).
Recentemente, infine, l'analisi del profilo di espressione dei microRNA in 353 campioni di carcinoma gastrico ha dimostrato non solo che queste molecole sono differenzialmente espresse in diversi istotipi tumorali, ma anche che l'espressione di particolari microRNA (let-7g, miR-433, miR-214) è correlata alla progressione ed alla prognosi (23).
Studi sulla proliferazione cellulare e sulla ploidia del DNA hanno fornito risultati discordanti, non ancora applicabili nella pratica clinica (24).

Biomarcatori predittivi

Negli ultimi anni, l'aumento delle conoscenze sui meccanismi della patogenesi tumorale ha permesso lo sviluppo di nuovi farmaci a bersaglio molecolare, che intervengono su alcune vie fondamentali per il mantenimento del fenotipo maligno.
Per quanto riguarda il carcinoma gastrico, le due principali strategie che sono state testate *in vitro* ed *in vivo* concernono l'inibizione dei recettori per i fattori di crescita epidermici (EGFR) e per i fattori di crescita vascolare endoteliale (VEGFR); nonostante i molteplici tentativi effettuati, solo di recente si sono avuti i primi successi in termini di aumento della sopravvivenza (25) (vedi sottocap. 15.2).

Numerosi studi hanno dimostrato la presenza di amplificazione del gene *HER2* e l'iperespressione della proteina da esso codificata nel carcinoma gastrico. Tali alterazioni rappresentano attualmente l'aspetto clinicamente più rilevante della caratterizzazione biologica di questi tumori. La frequenza d'iperespressione del gene *HER2* riportata in letteratura è variabile: in media, si rileva nel 20% dei pazienti e si associa ad una cattiva prognosi. Studi preclinici *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che alcuni farmaci come il Trastuzumab ed il Lapatinib sono efficaci in diversi modelli tumorali gastrici con iperespressione/amplificazione di *HER2*. I risultati forniti da tali studi hanno rappresentato le basi scientifiche per l'inizio di studi clinici (26-30).
Nel primo studio di fase III a riguardo, ToGA (*Trastuzumab for Gastric Cancer*), 594 pazienti con carcinoma gastrico HER2-positivo sono stati randomizzati per ricevere 5-Fluorouracile/Capecitabina e Cisplatino, da soli od in combinazione con il Trastuzumab. Nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento combinato, si è osservato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale: l'aggiunta di Trastuzumab alla chemioterapia standard allunga in media la vita dei pazienti affetti da carcinoma gastrico (inoperabile, metastatico, localmente avanzato e con iperespressione di *HER2*) di quasi 3 mesi. Ad avvalersi dei maggiori benefici dall'aggiunta del Trastuzumab sono i tumori che mostrano alti livelli di espressione di *HER2*, valutata mediante tecniche di immunoistochimica e FISH (31) (vedi sottocap. 15.2). In seguito a questi risultati, la Commissione Europea ha approvato l'uso del Trastuzumab in combinazione con la chemioterapia nei pazienti con carcinoma gastrico metastatico HER2-positivo. Si tratta della prima terapia biologica mirata ad aver mostrato benefici in termini di sopravvivenza per i pazienti portatori di questa patologia.
Anche il Cetuximab, un anticorpo monoclonale anti-EGFR, è stato usato con successo nel carcinoma gastrico metastatico, assieme ad un regime chemioterapico FUFOX, ed è attualmente al centro di uno studio randomizzato di fase III, in combinazione con platino e fluoropiridine. Tuttavia, contrariamente a quanto si è verificato per il carcinoma del colon-retto, non è stata trovata al momento alcuna relazione tra l'attività del Cetuximab ed il livello di espressione di EGFR né, tantomeno, un'associazione con le mutazioni del gene *K-ras*, che nei pazienti con carcinoma del colon-retto hanno un significato predittivo negativo di risposta al trattamento (32,33).

Il recettore HER3, appartenente alla stessa famiglia di HER2, potrebbe diventare anch'esso un candidato per la terapia mirata, in particolare per l'istotipo diffuso, in cui si osserva spesso iperespressione di questa proteina (34).
Infine, il trattamento con farmaci mirati anti-VEGFR, i cui rappresentanti principali sono il Bevacizumab ed il Vatalanib, ha fornito risultati promettenti. Tuttavia, anche per questi farmaci, al momento non è possibile definire con esattezza quali pazienti possono trarre beneficio dalla terapia (35-37).
Sono molte altre le alterazioni molecolari che potrebbero essere oggetto di terapie mirate e per le quali sono in corso studi clinici; l'amplificazione di *KsamII,* che codifica per il FGFR2 e l'amplificazione di *c-Met*, che codifica per l'HGF, sono oggetto di studi clinici di fase II (38-40).

BIBLIOGRAFIA

1. McShane LM, Altman DG, Sauerebrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics. Reporting recommendations for tumour marker prognostic studies (remark). *Exp Oncol 2006; 28(2):99-105*
2. Jankowski JA, Odze RD. Biomarkers in gastroenterology: between hope and hype comes histopathology. *Am J Gastroenterol 2009; 104:1093-96*
3. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, Suriano G, Zaor S, Van Manen L, Gilpin C, Nikkel S, Connolly-Wilson M, Weissman S, Rubinstein WS, Sebold C, Greenstein R, Stroop J, Yim D, Panzini B, McKinnon W, Greenblatt M, Wirtzfeld D, Fontaine D, Coit D, Yoon S, Chung D, Lauwers G, Pizzuti A, Vaccaro C, Redal MA, Oliveira C, Tischkowitz M, Olschwang S, Gallinger S, Lynch H, Green J, Ford J, Pharoah P, Fernandez B, Huntsman D. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA 2007; 297(21):2360-72*
4. Zaky AH, Watari J, Tanabe H, Sato R, Moriichi K, Tanaka A, Maemoto A, Fujiya M, Ashida T, Kohgo Y. Clinicopathologic implications of genetic instability in intestinal-type gastric cancer and intestinal metaplasia as a precancerous lesion: proof of field cancerization in the stomach. *Am J Clin Pathol 2008; 129(4):613-21*

5. Senapati S, Sharma P, Bafna S, Roy HK, Batra SK. The MUC gene family: their role in the diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Histol Histopathol 2008; 23(12):1541-52*
6. Doekhie FS, Mesker WE, van Krieken JH, Kok NF, Hartgrink HH, Kranenbarg EK, Putter H, Kuppen PJ, Tanke HJ, Tollenaar RA, van de Velde CJ. Clinical relevance of occult tumor cells in lymph nodes from gastric cancer patients. *Am J Surg Pathol 2005; 29(9):1135-44*
7. Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol 2006; 12(2):192-8*
8. Werner M, Becker KF, Keller G, Höfler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127(4):207-16*
9. Kubben FJ, Sier CF, Meijer MJ, van den Berg M, van der Reijden JJ, Griffioen G, van de Velde CJ, Lamers CB, Verspaget HW. Clinical impact of MMP and TIMP gene polymorphisms in gastric cancer. *Br J Cancer 2006; 95(6):744-51*
10. Kubben FJ, Sier CF, van Duijn W, Griffioen G, Hanemaaijer R, van de Velde CJ, van Krieken JH, Lamers CB, Verspaget HW. Matrix metalloproteinase-2 is a consistent prognostic factor in gastric cancer. *Br J Cancer 2006; 94(7):1035-40*
11. Zheng HC, Li YL, Sun JM, Yang XF, Li XH, Jiang WG, Zhang YC, Xin Y. Growth, invasion, metastasis, differentiation, angiogenesis and apoptosis of gastric cancer regulated by expression of PTEN encoding products. *World J Gastroenterol 2003; 9(8):1662-6*
12. Oki E, Kakeji Y, Baba H, Tokunaga E, Nakamura T, Ueda N, Futatsugi M, Yamamoto M, Ikebe M, Maehara Y. Impact of loss of heterozygosity of encoding phosphate and tensin homolog on the prognosis of gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol 2006; 21(5):814-8*
13. Matsubara J, Yamada Y, Hirashima Y, Takahari D, Okita NT, Kato K, Hamaguchi T, Shirao K, Shimada Y, Shimoda T. Impact of insulin-like growth factor type 1 receptor, epidermal growth factor receptor, and HER2 expressions on outcomes of patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res 2008; 14(10):3022-9*
14. Hayashi M, Inokuchi M, Takagi Y, Yamada H, Kojima K, Kumagai J, Kawano T, Sugihara K. High expression of HER3 is associated with a decreased survival in gastric cancer. *Clin Cancer Res 2008; 14(23):7843-9*
15. Yeh DC, Cheng SB, Yu CC, Ho WL, Wu CC, Liu TJ, P'eng FK. Role of glucocorticoid receptor in serosa-involved gastric carcinoma after gastrectomy. *J Gastrointest Surg 2006 May; 10(5):706-11*
16. García I, Vizoso F, Martín A, Sanz L, Abdel-Lah O, Raigoso P, García-Muñiz JL. Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol 2003; 10(3):234-41*

17. Jüttner S, Wissmann C, Jöns T, Vieth M, Hertel J, Gretschel S, Schlag PM, Kemmner W, Höcker M. Vascular endothelial growth factor-D and its receptor VEGFR-3: two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol 2006; 24(2):228-40*
18. Sung JY, Lee S, Kim YW, Park YK. Vascular endothelial growth factor receptor-3 is a favorable prognostic factor in advanced gastric carcinoma. *Oncol Rep 2008; 19(4):939-44*
19. Tada M, Kanai F, Tanaka Y, Sanada M, Nannya Y, Tateishi K, Ohta M, Asaoka Y, Seto M, Imazeki F, Yoshida H, Ogawa S, Yokosuka O, Omata M. Prognostic significance of genetic alterations detected by high-density single nucleotide polymorphism array in gastric cancer. *Cancer Sci 2010; 101(5):1261-9*
20. Beghelli S, de Manzoni G, Barbi S, Tomezzoli A, Roviello F, Di Gregorio C, Vindigni C, Bortesi L, Parisi A, Saragoni L, Scarpa A, Moore PS. Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery 2006 Mar; 139(3):347-56*
21. Falchetti M, Saieva C, Lupi R, Masala G, Rizzolo P, Zanna I, Ceccarelli K, Sera F, Mariani-Costantini R, Nesi G, Palli D, Ottini L. Gastric cancer with high-level microsatellite instability: target gene mutations, clinicopathologic features, and long-term survival. *Hum Pathol 2008 Jun; 39(6):925-32*
22. Corso G, Pedrazzani C, Marrelli D, Pascale V, Pinto E, Roviello F. Correlation of Microsatellite Instability at Multiple Loci With Long-term Survival in Advanced Gastric Carcinoma. *Arch Surg 2009; 144(8):722-27*
23. Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C, Rossi S, Alder H, Liu CG, Oue N, Yasui W, Yoshida K, Sasaki H, Nomura S, Seto Y, Kaminishi M, Calin GA, Croce CM. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol 2010; 11(2):136-46*
24. Nesi G, Bruno L, Saieva C, Caldini A, Girardi LR, Zanna I, Rapi S, Bechi P, Cortesini C, Palli D. DNA ploidy and S-phase fraction as prognostic factors in surgically resected gastric carcinoma: a 7-year prospective study. *Anticancer Res 2007; 27(6C):4435-41*
25. Arkenau HT. Gastric cancer in the era of molecularly targeted agents: current drug development strategies. *J Cancer Res Clin Oncol 2009; 135(7):855-66*
26. Gong SJ, Jin CJ, Rha SY, Chung HC. Growth inhibitory effects of trastuzumab and chemotherapeutic drugs in gastric cancer cell lines. *Cancer Lett 2004; 214(2):215-24*
27. Matsui Y, Inomata M, Tojigamori M, Sonoda K, Shiraishi N, Kitano S. Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2

overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model. *Int J Oncol 2005; 27(3):681-5*
28. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol 2008; 19(9):1523-9*
29. Kim JW, Kim HP, Im SA, Kang S, Hur HS, Yoon YK, Oh DY, Kim JH, Lee DS, Kim TY, Bang YJ. The growth inhibitory effect of lapatinib, a dual inhibitor of EGFR and HER2 tyrosine kinase, in gastric cancer cell lines. *Cancer Lett 2008; 272(2):296-306*
30. Wainberg ZA, Anghel A, Desai AJ, Ayala R, Luo T, Safran B, Fejzo MS, Hecht JR, Slamon DJ, Finn RS. Lapatinib, a dual EGFR and HER2 kinase inhibitor, selectively inhibits HER2-amplified human gastric cancer cells and is synergistic with trastuzumab in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res 2010; 16(5):1509-19*
31. Van Cutsem E, Kang YK, Shen L, Lordick F, Ohtsu A, Satoh T, Hill J, Lehle M, Feyereislova A, Bang YJ. Trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) as first-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC): efficacy and safety results from the Phase III ToGA trial. *Abstract #7BA ECCO/ESMO 2009*
32. Lordick F, Luber B, Lorenzen S, Hegewisch-Becker S, Folprecht G, Wöll E, Decker T, Endlicher E, Röthling N, Schuster T, Keller G, Fend F, Peschel C. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer 2010; 102(3):500-5*
33. Park SR, Kook MC, Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Cho SJ, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Lee JS, Park YI, Kim NK. Predictive factors for the efficacy of cetuximab plus chemotherapy as salvage therapy in metastatic gastric cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol 2010; 65(3):579-87*
34. Zhang XL, Yang YS, Xu DP, Qu JH, Guo MZ, Gong Y, Huang J. Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer. *World J Surg 2009; 33(10):2112-8*
35. Ninomiya S, Inomata M, Tajima M, Ali AT, Ueda Y, Shiraishi N, Kitano S. Effect of bevacizumab, a humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor, on peritoneal metastasis of MNK-45P human gastric cancer in mice. *J Surg Res 2009 Jun 15; 154(2):196-202*
36. El-Rayes BF, Zalupski M, Bekai-Saab T, Heilbrun LK, Hammad N, Patel B, Urba S, Shields AF, Vaishampayan U, Dawson S, Almhanna K, Smith D, Philip PA. A phase II study of bevacizumab, oxaliplatin, and docetaxel in locally advanced and metastatic gastric and gastroesophageal junction cancers. *Ann Oncol 2010; 21(10):1999-2004*
37. Jaeger-Lansky A, Cejka D, Ying L, Preusser M, Hoeflmayer D, Fuereder T, Koehrer S, Wacheck V. Effects of vatalanib on tumor

growth can be potentiated by mTOR blockade in vivo. *Cancer Biol Ther 2010 Jun ; 9(11):919-27*

38. Yashiro M, Shinto O, Nakamura K, Tendo M, Matsuoka T, Matsuzaki T, Kaizaki R, Miwa A, Hirakawa K. Synergistic antitumor effects of FGFR2 inhibitor with 5-fluorouracil on scirrhous gastric carcinoma. *Int J Cancer 2010; 126(4):1004-16*
39. Buchanan SG, Hendle J, Lee PS, Smith CR, Bounaud PY, Jessen KA, Tang CM, Huser NH, Felce JD, Froning KJ, Peterman MC, Aubol BE, Gessert SF, Sauder JM, Schwinn KD, Russell M, Rooney IA, Adams J, Leon BC, Do TH, Blaney JM, Sprengeler PA, Thompson DA, Smyth L, Pelletier LA, Atwell S, Holme K, Wasserman SR, Emtage S, Burley SK, Reich SH. SGX523 is an exquisitely selective, ATP-competitive inhibitor of the MET receptor tyrosine kinase with antitumor activity in vivo. *Mol Cancer Ther 2009; 8(12):3181-90*
40. Pan BS, Chan GK, Chenard M, Chi A, Davis LJ, Deshmukh SV, Gibbs JB, Gil S, Hang G, Hatch H, Jewell JP, Kariv I, Katz JD, Kunii K, Lu W, Lutterbach BA, Paweletz CP, Qu X, Reilly JF, Szewczak AA, Zeng Q, Kohl NE, Dinsmore CJ. MK-2461, a novel multitargeted kinase inhibitor, preferentially inhibits the activated c-Met receptor. *Cancer Res 2010 Feb 15; 70(4):1524-33*

7.0 *IMAGING*

7.1 Ecografia
7.2 Tomografia Computerizzata (TC)
7.3 Ruolo della Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con Fluorodesossiglucosio (FDG)

Premessa
Le metodiche di diagnostica per immagini per la diagnosi, lo *staging* ed il *follow-up* del carcinoma gastrico sono l'Rx digerente, l'ecografia, la TC e la PET-TC.
L'Rx digerente con mezzo di contrasto (mdc) è stato il primo esame impiegato nello studio del tratto superiore del tubo digerente e, quindi, dello stomaco. Dopo la diffusione dell'endoscopia, è stato sempre meno utilizzato in quanto è risultato meno sensibile ed accurato rispetto a quest'ultima. Tuttavia, ancora oggi, tale metodica viene utilizzata in pazienti con dispepsia di origine ignota, in quanto è effettuabile in qualsiasi Centro, è ben tollerata dal paziente e permette comunque di orientare la diagnosi verso una patologia benigna come il reflusso gastroesofageo o verso una patologia maligna come il carcinoma gastrico, anche se, soprattutto nel caso di lesioni maligne, la diagnosi viene quasi sempre confermata con l'esame endoscopico.
Inoltre, l'Rx digerente con mdc è utilizzata in Giappone nello *screening* di massa.

7.1 Ecografia

Parallelamente all'introduzione di nuovi approcci terapeutici per migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita nei pazienti con carcinoma gastrico, si sono affinate metodiche di *imaging* nella diagnosi e stadiazione, al fine di indirizzare ogni paziente alla terapia più appropriata, sia essa endoscopica, chirurgica, oncologica o palliativa.
Nei decenni precedenti, una precisa stadiazione pre-operatoria loco-regionale non era considerata necessaria, poiché l'esatto stadio della malattia non alterava il piano terapeutico. Attualmente, è il più importante fattore prognostico per la gestione del paziente per la

possibilità di ricorrere a tecniche di resezione endoscopica in pazienti con *Early Gastric Cancer* (EGC), alla chirurgia laparoscopica o laparotomica ed a trattamenti terapeutici neoadiuvanti nel carcinoma gastrico localmente avanzato.
In passato, il ruolo dell'esame ecografico trans-addominale (US), generalmente eseguito come prima indagine strumentale con sonde da 3.5 fino 7.5 MHz, è stato limitato all'individuazione di masse neoplastiche e/o ispessimenti gastrici parietali, al rilievo di linfoadenomegalie e/o versamento ascitico ed allo studio basale del parenchima epatico, con una ridotta accuratezza diagnostica rispetto ad altre metodiche di *imaging*.
Attualmente, l'*imaging* con ultrasuoni nei pazienti con carcinoma gastrico trova fondamentale impiego nella stadiazione loco-regionale grazie a due recenti tecniche come l'ultrasonografia endoscopica (*Endoscopic UltraSonography*, EUS) e l'ecografia con mdc (*Contrast-Enhanced UltraSonography*, CEUS).
Con tali recenti progressi tecnologici e metodologici, gli studi ecografici s'inseriscono nei protocolli diagnostici del carcinoma gastrico con finalità di studio a tutto spessore della parete gastrica e delle strutture anatomiche limitrofe, nonché nella valutazione pre- e post-terapeutica di eventuali lesioni ripetitive del parenchima epatico, con l'uso di sonde trans-addominali e di mdc ecografico endovena di II generazione, prerogative condivise con la TCms (Tomografia Computerizzata multistrato) e la RM.
La non invasività, il minor costo e la rapidità di esecuzione rendono gli esami ecografici di prima istanza e competitivi rispetto a tali metodiche.
L'esame ecoendoscopico può essere eseguito con sonde radiali o lineari in rapporto all'orientamento del trasduttore applicato alla sonda endoscopica, con frequenze commutabili da 7.5 a 20 MHz (1).
Gli ecoendoscopi radiali producono immagini con orientamento a 360° in un piano perpendicolare all'asse lungo del tubo endoscopico, mentre i lineari producono immagini lineari o settoriali parallele.
Questi ultimi, sebbene forniscano immagini meno intuitive rispetto ai primi, offrono maggiori vantaggi circa la possibilità di un ago aspirato (FNA) o di un esame bioptico (1).
Sono inoltre disponibili microsonde applicate a piccoli cateteri da introdurre nel canale di un regolare endoscopio, con alta frequenza (15-30 MHz), che consentono una migliore risoluzione ed accuratezza nella valutazione della parete gastrica, soprattutto nell'EGC, a

detrimento della profondità di campo per lo studio delle strutture anatomiche extraluminali (1,2).
EUS è in grado di visualizzare la parete gastrica, previa distensione del lume con acqua ed ipotonia farmacologica, come una serie di strati concentrici di diversa ecogenicità corrispondenti all'interfaccia acqua-mucosa (strato 1 iperecogeno), alla mucosa (strato 2 ipoecogeno), alla sottomucosa (strato 3 iperecogeno), alla *muscularis* propria (strato 4 ipoecogeno) ed alla sierosa-adipe sottosieroso (strato 5 iperecogeno) (1,3).
Il tumore è stadiato usando la classificazione TNM, che descrive l'estensione anatomica della lesione (T) al momento della diagnosi e dopo terapia, la presenza od assenza di linfonodi loco-regionali (N) e di metastasi (M).
Il tumore si presenta come una massa irregolare, ipoecogena, la cui sede e penetrazione nei vari strati di parete consente, grazie ad immagini di elevata qualità e definizione, un'accurata definizione del T (3):

T1: localizzato alla mucosa/sottomucosa con interessamento dei primi tre strati.

T2: localizzato alla *muscularis* con interessamento del 4° strato.

T3: attraversa la sierosa con interessamento del 5° strato.

T4: infiltra gli organi adiacenti.

In rapporto all'aspetto ecografico, allo strato parietale interessato o di origine della lesione ed alla sua estensione, è possibile presumere il tipo di formazione in diagnosi differenziale con il carcinoma gastrico (leiomioma, tumore stromale o GIST, linfoma, tumore neuroendocrino, lipoma, pancreas ectopico, cisti e varici) (1,4). Nei casi dubbi o nel riscontro di lesioni intraparietali a mucosa endoscopicamente indenne, può essere di ausilio la valutazione *color doppler* e l'esecuzione di FNA (*Fine Needle Aspiration*) o biopsia della lesione (1,4,5).
Riguardo al parametro N, è possibile visualizzare con esame ecoendoscopico linfonodi metastatici o benigni. Le caratteristiche ecoendoscopiche linfonodali suggestive di malignità includono un diametro dell'asse lungo linfonodale > 10 mm o dell'asse corto > 5 mm, una morfologia rotondeggiante, margini distinti e struttura ipoecogena; sebbene la presenza di tutti questi criteri sia molto accurata e predittiva di interessamento metastatico, sono riscontrati solo nel 25% dei linfonodi metastatici. Altro motivo di inaccurata

valutazione di metastatizzazione linfonodale è dovuto ad un limitato potere di profondità dei trasduttori (3).
Alcuni studi evidenziano l'utilità della FNA nel distinguere tra linfonodi benigni e metastatici (5), così come l'uso di un mdc ecografico in corso di esame ecoendoscopico (6).
L'accuratezza diagnostica dell'EUS per i parametri T ed N, nelle casistiche riportate da diversi Autori, varia rispettivamente da 64.8% a 92% e da 50% a 90% (3).
Le maggiori cause di sovrastadiazione e minore accuratezza diagnostica possono essere la coesistenza di lesioni ulcerative ed un maggiore ispessimento di parete gastrica generato dalla reazione infiammatoria o fibrosa perilesionale, nonché l'assenza fisiologica dello strato sieroso in alcune regioni dello stomaco (3,7).
L'ecografia endoscopica risulta utile nella stadiazione di carcinomi della giunzione esofago-gastrica (AEG tipo I, II e III) o della regione prossimale dello stomaco, fornendo maggiori informazioni rispetto all'esame endoscopico sull'estensione sottomucosa esofagea della neoplasia (7). La corretta definizione dell'interessamento parietale condiziona il tipo di trattamento chirurgico. Per i carcinomi infiltranti l'esofago < 2 cm, è possibile una resezione trans-addominale; al contrario, per infiltrazioni > 2 cm è necessario un approccio combinato toraco-addominale gravato da maggiori complicanze.
E' possibile inoltre il riscontro di versamento libero peritoneale in corso di esame ecoendoscopico e la conferma diagnostica di un'ascite neoplastica mediante FNA.
L'introduzione di mdc ecografici di II generazione e la corrispondente evoluzione tecnologica delle apparecchiature hanno notevolmente incrementato in termini di sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica la validità dell'ecografia nella ricerca di lesioni metastatiche del fegato (8,9).
Mdc di II generazione sono costituiti da microbolle di esafluoruro di zolfo stabilizzate da guscio fosfolipidico, caratterizzate da dimensioni comparabili ai globuli rossi, resistenza nel torrente circolatorio per 8-10 minuti, bassa solubilità nel sangue ed ottima tollerabilità con bassissima incidenza di effetti collaterali.
L'uso di tecniche a bassa potenza (Indice Meccanico, IM < 2) consente la continua insonazione delle microbolle, con produzione di frequenze armoniche appositamente registrate da *software* dedicati e la soppressione dei segnali provenienti da tessuti stazionari. Ciò permette di esaminare in tempo reale tutte le fasi della vascolarizzazione

parenchimale e le caratteristiche d'impregnazione delle diverse lesioni epatiche nei tempi contrastografici arterioso, venoso e tardivo (8-10).
Pur essendo la cinetica dei mdc ecografici diversa da quelli utilizzati in TC e RM, per l'esclusiva permanenza nel letto vascolare e la mancanza di una diffusione interstiziale, le caratteristiche semeiologiche di *enhancement* delle lesioni appaiono analoghe a quelle conosciute con altre metodiche di *imaging* e l'utilizzo di sistemi di quantificazione dell'effetto contrastografico consente di ottenere curve di *wash-in* e *wash-out* con dati oggettivi di classificazione.
Dati di letteratura documentano un'elevata sensibilità (80-98%) e specificità (66-98%) per la CEUS, superiori all'US convenzionale e simili a TCms nel rilevare lesioni metastatiche del fegato e la raccomandano come esame di prima istanza in pazienti idonei allo studio ecografico (10). La CEUS inoltre presenta analoghi valori di sensibilità (> 80%) e specificità (> 90%) per la caratterizzazione e la diagnosi differenziale di lesioni epatiche benigne e maligne, primitive e metastatiche (9-10).

BIBLIOGRAFIA

1. Lennon AM, Penman ID. Endoscopic ultrasound in cancer staging. *British Medical Bulletin 2007; 84:81-98*
2. Pech O, Gunter E, Ell C. Endosonography of high-grade intra-epithelial neoplasia/early cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009; 23:639-47*
3. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol 2006; 12(1):43-47*
4. Nesje LB, Laerum OD, Svanes K, Odegaard S. Subepithelial masses of the gastrointestinal tract evaluated by endoscopic ultrasonography. *Eur J Ultrasound 2002; 15:45-54*
5. Williams D, Sahai AV, Aabaklen L et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large simple-centre esperience. *Gut 1999; 44:720-726*
6. Kanamori A, Hirooka Y, Itoh A et al. Usefulness of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the differentiation between malignant and benign lymphadenopathy. *Am J Gastroenterol 2006 Jan; 101(1):45-51*
7. Shimoyama S, Yasuda H, Hashimoto M, Tatsutomi Y, Aoki F, Mafune K, Kaminishi M. Accuracy of linear-array EUS for preoperative staging of gastric cardia cancer. *Gastroint Endosc 2004; 60(1):50-55*

8. Tanaka S, Hamada Y, Yoka T, Sugiyama T, Akamatsu I, Takakura R, Yoshioka F, Nakaizumi A, Ishida T. Contrast-enhanced multiphase dynamic ultrasonography for characterization of liver tumors. *J Med Ultrasonics 2005; 32:57-63*
9. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Cova M. Comparison of contrast - enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol 2006; 16:1599-1609*
10. Sistema Nazionale per le Linee Guida - Impiego della diagnostica per immagini delle lesioni focali epatiche. *Documento 18 settembre 2008*

7.2 Tomografia Computerizzata (TC)

Nel carcinoma gastrico, la TC con mdc endovena non è un'indagine di primo livello, in quanto la diagnosi è generalmente endoscopica, ma rappresenta la metodica più utilizzata per la stadiazione pre-operatoria, il controllo post-operatorio ed il *follow-up* oncologico (1,2).
Alla TC, il carcinoma gastrico si può presentare come una massa polipoide con o senza ulcerazione o come ispessimento focale della parete con irregolarità della mucosa (3). L'uso dei mezzi di contrasto endoluminali, come l'acqua od il gas, facilitano il rilievo delle lesioni parietali gastriche, anche se gli *Early Gastric Cancer* non sono facilmente riconoscibili con questa metodica.
E' fondamentale alla TC individuare l'eventuale diffusione extragastrica del tumore e valutare l'eventuale interessamento dei legamenti gastroepatico e gastrocolico, in quanto queste informazioni consentono di scegliere se effettuare un intervento radicale oppure palliativo. Nei casi dubbi, è necessario ricorrere alla laparotomia esplorativa.
Nella valutazione dell'estensione diretta del tumore, la TC può dimostrare vari gradi di alterazione del grasso perigastrico, mentre ci sono pareri discordanti riguardo alla possibilità di rilevare con sicurezza il grado d'infiltrazione parietale (2,4).
Non è possibile differenziare lo stadio T1 dal T2, ma si può valutare se il tumore è limitato alla sottosierosa (Figure 1a e 1b), anche se c'è il rischio di sottostadiazione (5).
Studi recenti (6) sulla valutazione con TC dell'infiltrazione parietale da carcinoma gastrico mostrano una sensibilità del 62.5-81.9% ed un'accuratezza diagnostica del 91.7-94.3%. Maggiore è il grado di infiltrazione parietale e maggiore è la sensibilità della TC (Figure 2a e 2b). Pertanto, la TC è più sensibile ed accurata negli stadi più avanzati di malattia (7), mentre negli stadi più precoci (T1 e T2) è sicuramente più valida l'ecografia endocavitaria.

Figura 1a

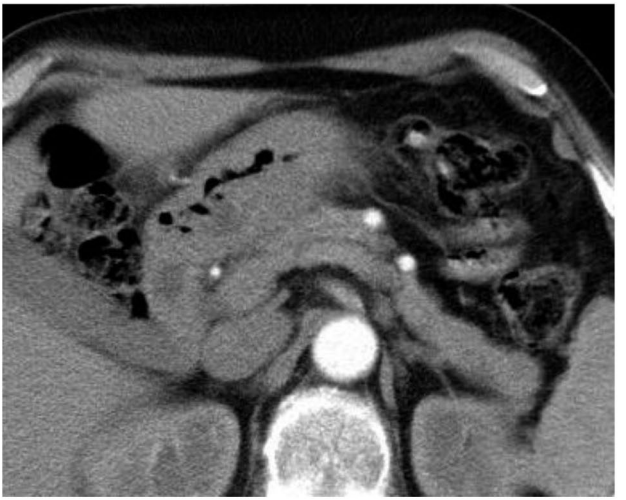
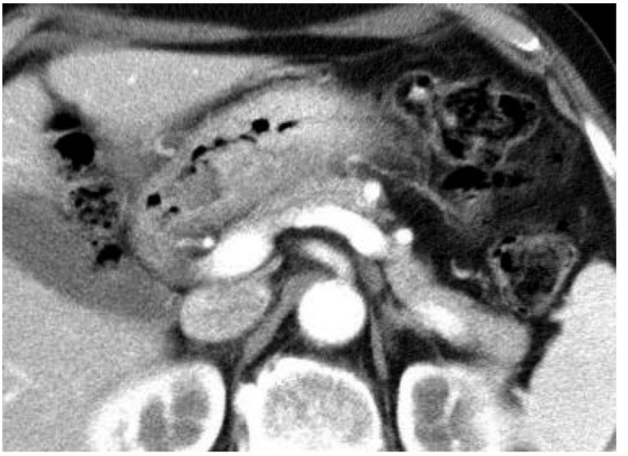


Figura 1b



TC con mdc in fase arteriosa e venosa - Carcinoma gastrico (stadio T2). La TC con mdc consente una maggiore definizione delle strutture.

Figura 2a

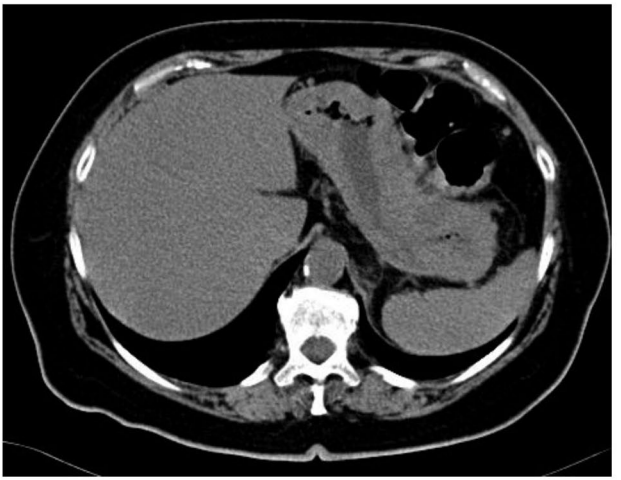
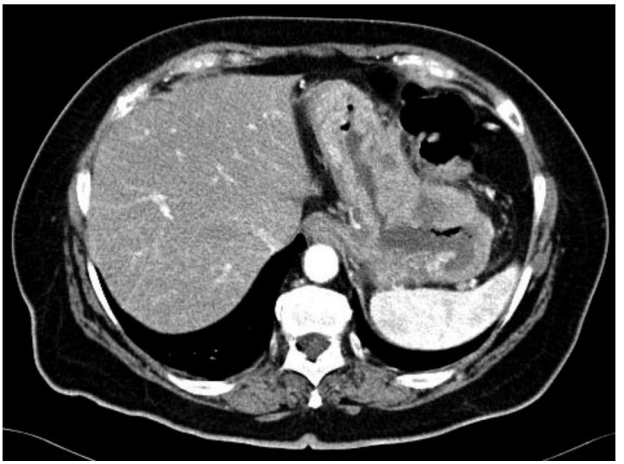


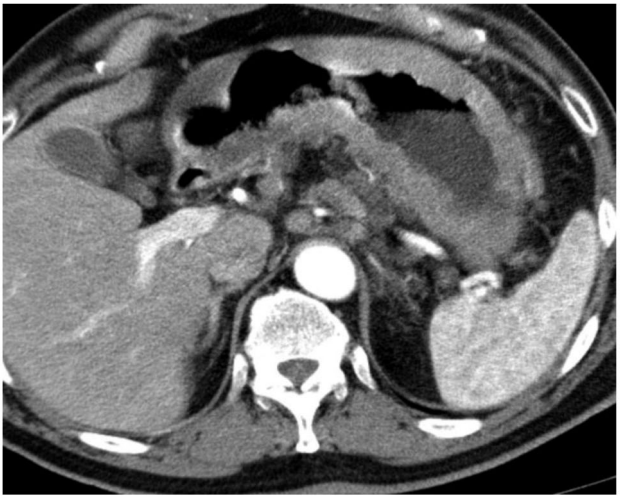
Figura 2b



TC diretta e con mdc endovena che rileva la presenza di un carcinoma gastrico, che interessa diffusamente tutta la parete dello stomaco, nel cui contesto si rilevano anche focolai necrotici meglio evidenziabili in fase contrastografica (stadio T4).

La valutazione della sede interessata dal tumore è importante perché può condizionare la scelta dell'intervento chirurgico. Pertanto, in caso d'interessamento dell'antro si potrà scegliere di eseguire una gastrectomia subtotale seguita da una gastroenteroanastomosi tipo Roux, mentre in caso di lesioni prossimali si opterà per la gastrectomia totale associata o meno a splenectomia.
Nella valutazione dei parametri N ed M, la TC è considerata l'esame di prima scelta.
Non ci sono caratteristiche specifiche alla TC che possano indicare la diffusione attraverso il sistema linfatico nei linfonodi di dimensioni normali (8,9). Alcuni Autori suggeriscono di considerare coinvolti i linfonodi locali (perigastrici), quando il loro asse minore è più grande di 6 mm, mentre quelli regionali (celiaci, epatici, gastrici sn e splenici), quando hanno un asse minore con dimensioni superiori a 8 mm (10) (Figura 3), ma il criterio dimensionale non sempre viene confermato dal responso anatomo-patologico in fase post-operatoria.

Figura 3



TC con mdc endovena, che documenta la tumefazione dei linfonodi della piccola curva e lombo-aortici (metastasi linfonodali).

Gli organi che più frequentemente vengono coinvolti da lesioni secondarie sono fegato, polmoni e surreni e, quindi, è importante valutare sia il torace sia l'addome al momento della stadiazione (Figura 4).
Alcuni Autori ritengono che per la determinazione di metastasi polmonari sia sufficiente l'esame RX torace standard, anche se la TC consente una valutazione più accurata.

Figura 4

TC con mdc endovena in fase portale, che evidenzia metastasi epatiche da carcinoma gastrico, che hanno sostituito gran parte del parenchima epatico.

Nei controlli post-chirurgici, la TC permette di identificare possibili complicanze come ad esempio raccolte fluide e formazione di ascessi; inoltre, la TC eseguita dopo somministrazione di mdc idrosolubile *per os* consente di rilevare un'eventuale deiscenza anastomotica.

BIBLIOGRAFIA

1. Kim AY, Kim HJ, Ha HK. Gastric cancer by multidetector row CT: preoperative staging. *Abdom Imaging 2005 Jul-Aug; 30(4):465-72*
2. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol 2007 May 20; 25(15):2107-16*
3. Gore RM, Levine MS. Trattato di Radiologia Gastrointestinale. *2002*
4. Hwang SW, Lee DH, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol 2010 Mar; 25(3):512-8*
5. Kumano S, Murakami T, Kim T, Hori M, Iannaccone R, Nakata S et al. T staging of gastric cancer: role of multi-detector row CT. *Radiology 2005 Dec; 237(3):961-6*
6. Pan Z, Zhang H, Yan C, Du L, Ding B, Song Q et al. Determining gastric cancer resectability by dynamic MDCT. *Eur Radiol 2010; 20:613-620*
7. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydro-dynamic CR preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. *Eur Radiol 2000; 10(12):1877-85*
8. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer 2009; 12(1):6-22*
9. Shinohara T, Ohyama S, Yamaguchi T, Muto T, Kohno A, Urashima M et al. Clinical value of multidetector row computed tomography in detecting lymph node metastasis of early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol 2005 Sep; 31(7):743-8*
10. Skucas J. Advanced imaging of the abdomen. *Springer Verlag Gmb H 2006*

7.3 Ruolo della Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con Fluorodesossiglucosio (FDG)

Al contrario di quanto avviene per altre neoplasie, il ruolo da attribuire alla FDG-PET nel carcinoma gastrico è ancora indefinito; i dati disponibili sono limitati e, allo stato attuale, non ci sono chiare indicazioni all'uso di questa metodica in tutte le fasi della malattia.
Esiste, infatti, consenso nel non proporre la FDG-PET in fase di diagnosi, mentre diverse sono le opinioni relative alle possibili applicazioni in ambito di stadiazione, ristadiazione e valutazione della riposta alla terapia.

Diagnosi di malattia
La metodica PET risulta globalmente non accurata nella diagnosi di carcinoma gastrico per l'insufficiente sensibilità dell'esame e per i diversi quadri metabolici rilevabili a carico della parete gastrica in condizioni fisiologiche o di semplice flogosi (1).
Gli studi disponibili in letteratura riportano valori di sensibilità per la lesione primitiva molto variabili: in una recente meta-analisi (2), questa risulta compresa fra il 58% ed il 98%.
La diversa distribuzione degli istotipi di carcinoma gastrico negli studi clinici, per le differenti caratteristiche biologiche, rendono in parte ragione di questa importante variabilità. In particolare, la crescita diffusa e la presenza di cellule ad anello con castone corrispondono spesso ad uno scarso grado di *uptake* all'esame FDG-PET (3). Possibili motivazioni di questo fenomeno sono la ridotta espressione dei trasportatori di glucosio (GLUT-1), il *pattern* di crescita meno compatto e, quindi, la minore densità cellulare e la presenza di muco metabolicamente inerte all'interno delle cellule.
In secondo luogo, la rilevabilità del carcinoma gastrico dipende dalle dimensioni, per cui i valori di sensibilità sono più bassi nelle forme di *early gastric cancer* rispetto a quelle avanzate. Shoda et al. (4), in uno studio di confronto tra FDG-PET e gastroscopia in soggetti asintomatici in *screening* per carcinoma gastrico, riportano un valore di sensibilità nelle forme *early* del 10%, nettamente inferiore rispetto a quelli precedentemente menzionati (2), che si riferivano prevalentemente, ma non solo, a forme avanzate. Questo può essere dovuto ai limiti di risoluzione della metodica PET, ma si ipotizza anche un legame tra grado di aggressività biologica della malattia, che potrebbe essere

maggiore nelle forme avanzate, ed espressione dei trasportatori GLUT-1 (5).
E' da sottolineare, in relazione ai criteri diagnostici FDG-PET, che non esiste un chiaro indirizzo su quale *pattern* di *uptake* a livello gastrico sia da considerare suggestivo di lesione neoplastica, per cui diversi criteri diagnostici applicati dai vari gruppi di ricerca possono anche essi in parte rendere ragione della variabilità dei valori di sensibilità riportati nei diversi studi.

Stadiazione pre-operatoria
Il trattamento chirurgico (resezione del tumore gastrico associato a linfoadenectomia più o meno estesa) è considerato l'unica opzione terapeutica che consenta la guarigione nel carcinoma gastrico (6). Da qui, la necessità di stadiare accuratamente la malattia in modo da poter procedere ad un intervento commisurato al grado di estensione ed evitare invece pesanti trattamenti laddove questi non possano avere esito curativo.
Per quanto concerne il grado d'infiltrazione di parete gastrica ed organi circostanti (parametro T), la PET non è in grado di aggiungere niente all'*imaging* morfologico, anche nei pazienti con forme caratterizzate da elevato metabolismo glucidico (PET positivi), per le caratteristiche intrinseche della metodica, che, trattandosi di un'analisi funzionale, non consente una definizione accurata dei limiti anatomici della malattia (7).
Discusso è invece il suo ruolo in relazione al parametro N. Infatti, le piccole dimensioni di alcuni linfonodi metastatici sono un limite alla sensibilità dell'*imaging* morfologico (EUS, TC, RMN), che utilizza criteri dimensionali per la diagnosi d'interessamento linfonodale: il 55% dei linfonodi metastatici da carcinoma gastrico ha diametro < 5 mm ed il 14.5% < 3 mm (8). Secondo la meta-analisi di Kwee et al. (9), che confronta le *performance* diagnostiche di ecografia dell'addome, EUS, TC, RMN e PET o PET-TC, non esistono ancora metodiche sufficientemente sensibili e specifiche per stabilire il grado d'interessamento linfonodale, che sarebbe un dato utile per programmare l'estensione della linfoadenectomia addominale. In particolare, la sensibilità della FDG-PET risulta da bassa a media (da 33.3% a 64.6%, mediana 34.3%) ed inferiore rispetto alla TC con mezzo di contrasto. Questo è probabilmente legato sia allo scarso grado di fissazione di FDG di alcune neoplasie, come già ricordato, sia all'incapacità di distinguere eventuali foci di ipermetabolismo di pertinenza linfonodale adiacenti allo stomaco dalla fissazione del

tumore primitivo. Inoltre, si deve sottolineare che, come le dimensioni sono un limite per l'*imaging* convenzionale, queste possono esserlo anche per la PET, data la sua limitata risoluzione spaziale (10).
Risultati simili emergono dalla meta-analisi di Dassen et al. (2), che valuta la sensibilità della FDG-PET per le adenopatie N1 tra 17.6% e 46.4% e per quelle N2/N3 tra 33% e 46.2%, con *performance* analoghe od inferiori rispetto alla TC convenzionale.
Entrambi gli Autori confermano però per la FDG-PET valori di specificità molto elevati (Kwee et al. 85.7-97%; Dassen et al. 91-100%), con conseguente elevato valore predittivo positivo (VPP) dell'esame, comparabile o superiore a quello della TC.
Un recente studio di Kim et al. (11) è stato specificamente rivolto alla valutazione della tecnica combinata PET-TC confrontata con TC pre-operatoria, avendo come riferimento la stadiazione linfonodale istopatologica. L'esame PET-TC non mostra vantaggi in termini di sensibilità (PET-TC 41% vs TC 75%), ma gli Autori concludono che l'elevata specificità (PET-TC 100% vs TC 92%) potrebbe essere la condizione per l'utilizzo della metodica per la conferma di eventuali reperti dubbi alla TC.
Per quanto riguarda lo studio della metastatizzazione (parametro M), questa è piuttosto infrequente in fase di diagnosi ed interessa prevalentemente il fegato e, solo in seconda istanza, polmone, surrene, scheletro ed ovaio.
Secondo una recente meta-analisi (12), la FDG-PET è la metodica più sensibile tra quelle non invasive nella diagnosi di interessamento epatico in pazienti con carcinoma esofageo, gastrico e del colon. Pochi studi sono rivolti alla diagnosi delle secondarietà epatiche specificamente nel carcinoma gastrico. Yoshioka et al. (13) rilevano valori di sensibilità e specificità della metodica incoraggianti nel fegato (85% e 74%, rispettivamente) e nel polmone (67% e 88%); la sensibilità è invece molto limitata nel tessuto osseo, a fronte di una buona specificità (30% e 82%).
L'interessamento peritoneale è una condizione di per sé estremamente sfavorevole, che preclude ogni possibilità di trattamento curativo. La modalità diagnostica di prima scelta in fase pre-operatoria è la TC con mezzo di contrasto, che tuttavia ha limitata capacità di rilevazione di eventuali lesioni peritoneali, come dimostra la frequente diagnosi intra-operatoria. La sensibilità della TC dipende da diversi fattori, quali le dimensioni e la morfologia della malattia, la presenza di ascite, la quantità di grasso addominale e l'adeguatezza

dell'opacizzazione dell'intestino (14,15). La sensibilità della FDG-PET nella carcinosi peritoneale, in popolazioni con tumori primitivi diversi, è risultata promettente rispetto alle metodiche di indagine standard (16,17). Nel caso specifico del carcinoma gastrico, la FDG-PET condivide con l'*imaging* morfologico il limite delle frequenti piccole dimensioni delle lesioni peritoneali, per problemi di risoluzione spaziale della metodica. Si aggiunge il basso grado di *uptake* da parte di una significativa porzione di carcinomi gastrici, quali in particolare quelli con istologia a cellule ad anello con castone e quelli a basso grado di differenziazione, che più frequentemente danno origine a disseminazione peritoneale. Inoltre, la fisiologica fissazione intestinale, che può assumere aspetto focale o diffuso, rappresenta un ulteriore limite al riconoscimento della malattia peritoneale (18).
Non sorprende quindi che globalmente la sensibilità della metodica rimanga insoddisfacente (9-50%, mediana 32.5%), a fronte comunque di una specificità relativamente alta (63-99%, mediana 88.5%) (2).
In conclusione, è opinione condivisa che l'esame PET non sia proponibile come alternativa all'*imaging* convenzionale nella stadiazione pre-operatoria della malattia, in quanto inadeguato e, di fatto, non completamente affidabile per la definizione dell'estensione dell'intervento chirurgico. Non condiviso è invece l'uso della PET in associazione all'esame TC, per la limitatezza dei dati relativi all'influenza sull'*iter* terapeutico dei pazienti, che potrebbe comunque essere modificato in una significativa percentuale dei casi (19). Alla limitatezza si associano parziali difficoltà di stima del dato, legate alle differenze di approccio chirurgico routinario alla malattia nei vari Centri. Pertanto, il ruolo della PET in associazione alla TC o in seconda linea rimane al momento ancora da definire.

Ristadiazione
Nonostante la prognosi dei pazienti in recidiva rimanga grave e gli strumenti terapeutici a disposizione di efficacia limitata, si suppone che le possibilità d'intervento su piccole sedi di malattia, diagnosticate precocemente, siano maggiori. Il limite della tecnica convenzionale di *follow-up* (TC con mezzo di contrasto) risiede, come già detto, nell'approccio dimensionale alla lesione linfonodale neoplastica e nella difficoltà di differenziare una ripresa di malattia da eventuali fenomeni riparativi e/o cicatriziali. Da qui, l'interesse per una

metodica funzionale, quale la FDG-PET, che ha una possibile, ma non unanimemente condivisa, indicazione in questa sede.
In uno studio pubblicato nel 2008, Sun et al. (20) hanno valutato l'accuratezza della PET-TC nel *follow-up* di 23 pazienti con carcinoma gastrico operato, avendo come confronto la diagnosi istopatologica di recidiva o la conferma clinico-radiologica, per concludere che l'accuratezza complessiva dell'esame era dell'82.6%, il valore predittivo negativo (VPN) del 77.7% ed il VPP dell'85.7%. Il dato interessante tuttavia è che nel 47.8% dei pazienti la PET-TC rilevava sedi di malattia che non erano state visualizzate o che avevano un corrispettivo dubbio all'esame TC, indicando in questi casi un valore aggiunto dell'esame PET rispetto alla diagnostica convenzionale.
Contemporaneamente, in uno studio di Sim et al. (21) del 2009, eseguito su 52 pazienti in *follow-up* post-chirurgico, la PET-TC ha mostrato una sensibilità del 68.% contro l'89.4% dell'*imaging* convenzionale ed una specificità del 71.4% contro il 64.2%. In questo studio, è stata anche differenziata la sensibilità della metodica in base alla sede, con risultati confrontabili con la TC in ogni localizzazione tranne il peritoneo, dove appare inferiore. Gli Autori concludono che l'aggiunta della PET-TC al *follow-up* non ha mostrato significativi vantaggi, diversamente da quanto proposto da Sun et al.
La PET ha quindi una dubbia indicazione nel *follow-up* standard, ma in pazienti selezionati, con sospetto biochimico o radiologico di recidiva, il suo impiego sembra proponibile. La PET-TC, infatti, ha dimostrato in questa sottopopolazione valori relativamente elevati di sensibilità, specificità, VPP, VPN ed accuratezza pari al 75%, 77%, 89%, 55% e 75%, rispettivamente (22), oltre a significative potenzialità di alterazione dell'*iter* terapeutico. In uno studio retrospettivo condotto su 92 pazienti seguiti dopo chirurgia (23), la PET-TC ha consentito una modificazione del trattamento nel 48% dei casi con reperto TC dubbio e nel 42% di quelli con marcatori elevati. Rimane poco significativo l'apporto nei pazienti senza sospetto di recidiva (7%), con conseguente eventuale raccomandazione dell'uso della metodica in seconda linea dopo *imaging* convenzionale e valutazione clinica e biochimica.

Valutazione della risposta alla chemioterapia

La FDG-PET ha mostrato in diverse neoplasie la possibilità di predire, in base alle modificazioni del metabolismo glucidico della malattia indotte da 1-3 cicli di chemioterapia, la prognosi dei pazienti in trattamento in fase molto precoce (24-28).

Nel carcinoma gastrico, in particolare, la previsione della risposta alla terapia è interessante in pazienti con malattia avanzata, ma potenzialmente curabile, che potrebbero trarre vantaggio da un trattamento pre-operatorio. E' stato osservato, infatti, che nei pazienti responsivi alla chemioterapia neoadiuvante (circa 40%), si ha una prognosi migliore rispetto a sola chirurgia, mentre in quelli non responsivi (circa 60%) si ha una prognosi peggiore (29,30).

Ott et al., in uno studio condotto su 35 pazienti con carcinoma gastrico PET positivo (31), ha dimostrato come la risposta alla chemioterapia neoadiuvante possa essere predetta da una riduzione del grado di *uptake* di FDG a 14 giorni dall'inizio della stessa (criterio diagnostico per definire la risposta: riduzione del SUV - *Standardized Uptake Value* - della lesione di almeno il 35%). Infatti, la PET è stata in grado di predire precocemente la risposta istopatologica, ottenibile dopo 3 mesi di terapia, nel 77% dei pazienti responsivi e nell'89% dei non responsivi, con significative differenze di sopravvivenza nei due gruppi (90% di sopravvivenza a 2 anni per i pazienti con risposta PET, 25% per i pazienti senza risposta PET). Queste conclusioni suggeriscono una selezione dei pazienti da avviare direttamente alla chirurgia, rispetto a quelli che possono giovarsi del completamento della terapia neoadiuvante, con FDG-PET dopo un solo ciclo, con risparmio della tossicità e dei costi di un trattamento inefficace.

Ott et al. hanno pubblicato un successivo studio (32), includendo una popolazione più numerosa e confermando il valore predittivo della risposta precoce all'esame PET rispetto alla risposta istopatologica alla fine del trattamento, oltre a concludere che i pazienti PET negativi all'esame di base, che non possono essere valutati a 14 giorni, hanno di fatto una prognosi che equivale a quella dei pazienti non responsivi, suggerendo quindi anche per questi eventualmente una modificazione dell'*iter* terapeutico.

In conclusione, l'uso della PET sembra promettente nella valutazione precoce della risposta alla terapia, ma i risultati sono al momento troppo limitati per poter esprimere un giudizio complessivo sulla sua utilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Takahashi H, Ukawa K, Ohkawa N et al. Significance of (18)F-2-deoxy-2-fluoro-glucose accumulation in the stomach on positron emission tomography. *Ann Nucl Med 2009 Jun; 23(4):391-7*
2. Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, Pruijt JF, Bosscha K. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol 2009 May; 35(5):449-55*
3. Stahl A, Ott K, Weber WA, Becker K et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003 Feb; 30(2):288-95*
4. Shoda H, Kakugawa Y, Saito D, Kozu T, Terauchi T, Daisaki H, Hamashima C, Muramatsu Y, Moriyama N, Saito H. Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-glucose positron emission tomography for gastric cancer screening in asymptomatic individuals undergoing endoscopy. *Br J Cancer 2007 Dec 3; 97(11):1493-8*
5. Yamada A, Oguchi K, Fukushima M, Imai Y, Kadoya M. Evaluation of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in gastric carcinoma: relation to histological subtypes, depth of tumor invasion, and glucose transporter-1 expression. *Ann Nucl Med 2006 Nov; 20(9):597-604*
6. Gore RM. Gastric cancer: clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am 1997; 35:295-310*
7. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics 2006; 26:143-156*
8. Monig SP, Zirbes TK, Schroder W et al. Staging of gastric cancer: correlation of lymph node size and metastatic infiltration. *AJR 1999; 173:365-7*
9. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer 2009; 12:6-22*
10. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical application of PET in oncology. *Radiology 2004; 231:305-32*
11. Kim EY, Lee WJ, Choi D. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol 2010; doi:10.1016/jejrad.2010.02.005*
12. Kinkel K, Lu Y, Both M et al. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology 2002; 224:748-756*
13. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with a metastatic or recurrent gastric cancer. *JNM 2003; 44(5):213-21*

14. Low RN, Barone RM, Lacey C, Sigeti JS, Alzate GD, Sebrechts CP. Peritoneal tumor: MR imaging with dilute oral barium and intravenous gadolinium-containing contrast agents compared with unenhanced MR imaging and CT. *Radiology 1997; 204:513-520*
15. Boudiaf N, Bedda S, Soyer P, Panis Y, Zidi S, Kardache M et al. Preoperative evaluation of gastric adenocarcinomas: comparison of CT results with surgical and pathologic results. *Ann Chir 1999; 53:115-122*
16. Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS et al. Peritoneal carcinomatosis: role of (18)F-FDG PET. *JNM 2003; 44:1407-12*
17. Kluge R, Schmidt F, Caca K et al. Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology 2001; 33:1029-35*
18. Lim JS, Kim MJ, Yun MJ et al. Comparison of CT and ^{18}F-FDG PET for Detecting Peritoneal Metastasis on the Preoperative Evaluation for Gastric Carcinoma. *Korean J Radiol 2006 Oct-Dec; 7(4):249-256*
19. Chen J, Cheong JH, Yun MJ et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer 2005; 103:2383-90*
20. Sun L, Su XH, Guan YS, Pan WM, Luo ZM, Wei JH, Wu H. Clinical role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in post-operative follow-up of gastric cancer: initial results. *World J Gastroenterol 2008 Aug 7; 14(29):4627-32*
21. Sim SH, Kim YJ, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Kang WJ, Im SA, Kim TY, Kim WH, Heo DS, Bang YJ. The role of PET/CT in detection of gastric cancer recurrence. *BMC Cancer 2009 Mar 1; 9:73*
22. Park MJ, Lee WJ, Lim HK, Park KW, Choi JY, Kim BT. Detecting recurrence of gastric cancer: the value of FDG PET/CT. *Abdom Imaging 2009 Jul; 34(4):441-7*
23. Nakamoto Y, Togashi K, Kaneta T, Fukuda H, Nakajima K, Kitajima K, Murakami K, Fujii H, Satake M, Tateishi U, Kubota K, Senda M. Clinical value of whole-body FDG-PET for recurrent gastric cancer: a multicenter study. *Jpn J Clin Oncol 2009 May; 39(5):297-302*
24. Weber WA, Ott K, Becker K et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol 2001; 19:3058-3065*
25. Findlay M, Young H, Cunningham D et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: Correlation with tumor response to fluorouracil. *J Clin Oncol 1996; 14:700-708*
26. Romer W, Hanauske AR, Ziegler S et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: Assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood 1998; 91:4464-4471*

27. Schelling M, Avril N, Nahrig J et al. Positron emission tomography using [(18)F]fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol 2000; 18:1689-1695*
28. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol 2000; 18:1676-1688*
29. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD et al. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg 1999; 229:303-308*
30. Ajani JA, Mansfield PF, Lynch PM et al. Enhanced staging and all chemotherapy preoperatively in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol 1999; 17:2403-2411*
31. Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R, Stein H, Lordick F, Link T, Schwaiger M, Siewert JR, Weber WA. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol 2003 Dec 15; 21(24):4604-10*
32. Ott K, Herrmann K, Lordick F, Wieder H, Weber WA, Becker K, Buck AK, Dobritz M, Fink U, Ulm K, Schuster T, Schwaiger M, Siewert JR, Krause BJ. Early metabolic response evaluation by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography allows in vivo testing of chemosensitivity in gastric cancer: long-term results of a prospective study. *Clin Cancer Res 2008 Apr 1; 14(7):2012-8*