## 8.0 RUOLO DELL'ENDOSCOPIA

- 8.1 Diagnosi
- 8.2 Terapia

## 8.1 Diagnosi

L'endoscopia del tratto digestivo superiore rappresenta oggi lo standard per la diagnosi di cancro gastrico, consentendo la visualizzazione della lesione mucosa e l'ottenimento di una biopsia per un riscontro diagnostico di tipo istopatologico. La diffusione dell'endoscopia ha, di fatto, marginalizzato l'uso della radiologia con pasto baritato nella diagnosi di questa neoplasia. Sono di seguito analizzate le problematiche inerenti l'uso appropriato dell'endoscopia digestiva superiore nei vari contesti clinici, ai fini della diagnosi di cancro gastrico.

## a. Screening di popolazione

Lo screening di massa della popolazione per il cancro gastrico è, ad oggi, limitata a Giappone e Corea (1). In Giappone, lo screening di massa con pasto baritato si è dimostrato capace di aumentare la quota di cancri diagnosticati in fase precoce, suggerendo un possibile impatto sulla mortalità (vedi cap. 3.0, Tabella 1). Più recentemente, nello stesso contesto, l'endoscopia ha dimostrato una capacità diagnostica di 3-5 volte superiore a quella della radiologia. In Corea, dove il cancro gastrico rappresenta la seconda causa di morte per tumore dopo quello del polmone, la proporzione di early cancer è molto più elevata nei soggetti asintomatici che nei pazienti sintomatici (74-78% vs 26-36%) e viene stimato che l'endoscopia sia in grado di identificare un cancro gastrico nello 0.12% dei soggetti di età > 40 anni. Questi programmi di screening, per quanto suggestivi di efficacia, non sono stati comunque ancora validati attraverso studi randomizzati e controllati.

Nessuna esperienza di *screening* di popolazione è stata condotta nel mondo Occidentale, evidentemente per l'incidenza molto più bassa della malattia. In questi Paesi, incluso il nostro, l'identificazione di un numero di soggetti a rischio aumentato è quindi da considerarsi

prerequisito necessario ai fini di qualsiasi strategia di diagnosi precoce.

# b. Screening/sorveglianza di membri di famiglie affette da cancro gastrico ereditario

Circa il 10% dei cancri gastrici presenta aggregazione familiare, ma solo 1-3% di questi dimostra una chiara forma ereditaria (2). Il cancro gastrico ereditario di istotipo "diffuso" è una malattia a trasmissione autosomica dominante, con una penetranza di circa il 70%, attribuita ad una mutazione del gene E-cadherina (*CDH1*) (3). Il rischio di sviluppare cancro nel corso della vita per i portatori di mutazione è del 67% negli uomini e dell'83% nelle donne.

# Figura 1 Criteri per selezionare i pazienti da sottoporre a *test* genetico (mutazione *CDH1*) (4)

- $1 \ge 2$  casi di cancro gastrico di istotipo "diffuso" in familiari di  $1^{\circ}/2^{\circ}$  grado, con almeno 1 caso diagnosticato prima dei 50 anni,
- 2 ≥ 3 casi di cancro gastrico di istotipo "diffuso" in familiari di 1°/2° grado, indipendentemente dall'età di insorgenza,
- 3 cancro gastrico di istotipo "diffuso" insorto prima dei 40 anni di età, anche in assenza di storia familiare,
- 4 storia personale o familiare di cancro gastrico di istotipo "diffuso" e cancro "lobulare" della mammella, con almeno un caso insorto prima dei 50 anni.
- 5 riscontro da parte di patologo esperto di cellule ad anello con castone (*signet ring cells*) associato a cancro gastrico di istotipo "diffuso".

I criteri riportati nella Figura 1 sono stati recentemente rivisti ed ampliati dall'*International Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC) (4). Per quanto riguarda il criterio n. 3, il limite di età potrebbe essere abbassato a 35 anni anche in aree ad alta incidenza di cancro gastrico (5). Quanto al *management* dei soggetti riscontrati portatori della mutazione di *CDH1*, le recenti raccomandazioni dell'IGCLC suggeriscono la gastrectomia profilattica, a meno che la mutazione sia di incerto significato (per esempio, *missense*) o non sia riscontrabile

nel caso-indice (4). In questi ultimi due casi, così come nel caso che il soggetto rifiuti la gastrectomia, una sorveglianza endoscopica su base annuale è raccomandata. La stessa sorveglianza endoscopica è raccomandata nei soggetti che, pur rientrando nei criteri di *screening* genetico, non risultino portatori di mutazione.

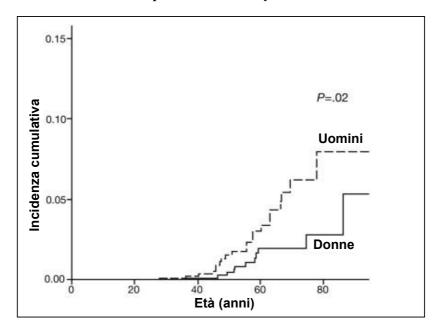
Rispetto alle precedenti raccomandazioni dello stesso IGCLC del 1999 (6), è stato molto limitato il ruolo della sorveglianza endoscopica ravvicinata (ogni 6 mesi) che, all'epoca, era accettata come alternativa alla gastrectomia profilattica. Le ragioni di questo cambiamento derivano dalla crescente evidenza che l'endoscopia è poco sensibile nella diagnosi precoce di cancro. Una serie di pubblicazioni ha evidenziato che foci di cancro *early* si riscontrano nella quasi totalità (> 90%) di portatori della mutazione sottoposti a chirurgia, anche se asintomatici e con biopsie endoscopiche negative (7-13). Per questa ragione, la gastrectomia è oggi considerata la strategia preferibile ai fini della prevenzione di una malattia invasiva e non più curabile (14-17).

Tecniche endoscopiche avanzate, quali la cromoendoscopia (18) e l'endomicroscopia confocale (19), potrebbero migliorare la sensibilità della sorveglianza endoscopica in questi soggetti, ma richiedono ulteriore validazione.

Quando l'aggregazione familiare di cancro gastrico non è accompagnata dall'istotipo "diffuso" (istotipo non noto od "intestinale") si parla di cancro gastrico "familiare", per il quale non sono disponibili raccomandazioni specifiche riguardo alla sorveglianza endoscopica.

Il cancro gastrico può essere anche parte della sindrome di Lynch, in genere caratterizzata dal più frequente cancro colorettale. Uno studio recente ha evidenziato come il rischio sia sostanziale (vicino al 10% nel corso della vita) e significativamente più elevato nei maschi che nelle femmine (20) (Figura 2). Questi dati costituiscono certamente un valido supporto scientifico in favore della sorveglianza endoscopica dello stomaco nei soggetti affetti da sindrome di Lynch. Tuttavia, sono necessari studi prospettici su coorti numerose di pazienti, perché si possano formulare raccomandazioni specifiche basate sull'evidenza.

Figura 2 Incidenza cumulativa di cancro gastrico in portatori di mutazione per sindrome di Lynch



Capelle LG et al. *Gastroenterology 2010; 138:487-492* (20)

Il cancro gastrico può essere espressione clinica anche della sindrome di Li-Fraumeni, malattia ereditaria autosomica dominante associata a mutazione germinale di p53 (21). L'incidenza del cancro gastrico nelle famiglie con questa sindrome è bassa (< 3%) e molto raramente sono state documentate mutazioni costituzionali di p53 associate a cancro gastrico (22). Per questi motivi, non sono state fino ad ora proposte raccomandazioni di sorveglianza per i portatori di mutazione, anche se un esame endoscopico annuale sembra ragionevole.

Infine, il cancro dello stomaco può raramente iscriversi nella sindrome di Peutz-Jeghers, una malattia ereditaria autosomica dominante associata alla mutazione del gene onco-soppressore *STK11* (23). L'elevato rischio cumulativo di sviluppare cancro gastrico nel corso della vita per i portatori di mutazione (47% entro i 65 anni di età) suggerisce agli esperti di raccomandare la sorveglianza endoscopica in questi soggetti a partire dai 20 anni, ogni 2-5 anni (24).

### c. Pazienti sintomatici

Il problema centrale nella diagnosi precoce, od almeno tempestiva, del cancro gastrico è rappresentato dall'appropriatezza dell'indicazione all'endoscopia nei pazienti con sintomi compatibili con la presentazione clinica della malattia, in particolare di quelli con dispepsia.

La dispepsia, definita come dolore, bruciore o fastidio localizzato nell'emiaddome superiore, rappresenta una condizione di osservazione molto frequente nella pratica clinica dei medici di medicina generale (2-3% delle visite) e degli specialisti gastroenterologi (circa il 40%). Se è vero che l'insorgenza di dispepsia, anche non associata a sintomi più severi, può occasionalmente essere l'unica sintomatologia di presentazione di un cancro gastrico, è altrettanto vero che un'indagine endoscopica estesa a tutti questi pazienti non risulterebbe adeguata in termini di costo-beneficio, in quanto porterebbe ad una diagnosi di malignità solo in una piccolissima frazione dei casi (< 1%) (25).

Le Linee Guida correnti sull'appropriatezza dell'indicazione alla esecuzione di una gastroscopia includono i cosiddetti segni/sintomi di allarme e/o l'età (> 45 anni), quali criteri di indicazione alla procedura nei pazienti dispeptici. Sia le Linee Guida redatte nel 1997 dall'European Panel for the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy (EPAGE) (26), sia quelle indicate nel 2000 dall'American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) (27) si ispirano a questa stratificazione dei pazienti con dispepsia. Entrambe le Linee Guida mancano di validazione attraverso studi randomizzati e sono supportate solo da una serie di studi osservazionali che, in generale, hanno dimostrato che quanto più l'indicazione è appropriata, maggiore è il riscontro diagnostico. Tuttavia, più o meno tutte le serie indicano che una diagnosi di cancro può sporadicamente avvenire anche nel contesto di un'inappropriata indicazione alla procedura, vale a dire in pazienti giovani senza segni di allarme; ciò ha generato un'ovvia incertezza nell'applicazione di queste Linee Guida. Nel 2002, Canga et al. (28) hanno riscontrato che in un'ampia serie retrospettica di tumori del tratto digestivo, solo 5 su 241 cancri (2%) erano stati diagnosticati in soggetti dispeptici, senza segni di allarme e più giovani di 55 anni. Peraltro, tutti e 5 i pazienti risultavano non curabili al momento della diagnosi, confermando la scarsa rilevanza, ai fini terapeutici, di un ritardo diagnostico in questa quota marginale di pazienti.

Una recente meta-analisi sull'applicazione retrospettiva delle Linee Guida ASGE o EPAGE in oltre 13.000 pazienti ha evidenziato una sensibilità del 97% nell'individuazione di un cancro del tratto digestivo superiore (Tabella 1).

Tabella 1 Diagnosi endoscopica di cancro gastrico secondo l'appropriatezza dell'indicazione alla procedura

Autore	N.		Cancri		
	pazienti		azione ata EGDs	Indicazione inappropriata EGDs	
		N.	(%)	N.	(%)
Hassan et al.	6.270	132	(2.7)	1	(0.1)
Rossi et al.	1.777	32	(2.1)	6	(2.2)
Chan et al.	1.076	18	(1.9)	0	(0)
Froelhich et al.	1.681	29	(2.8)	0	(0)
Bersani et al.	2.000	36	(2.0)	2	(1.0)
Al Romaih et al.	80	0	(0)	0	(0)
Kaliszan et al.	522	9	(3.9)	0	(0)
Gonvers et al.	450	2	(2.0)	0	(0)

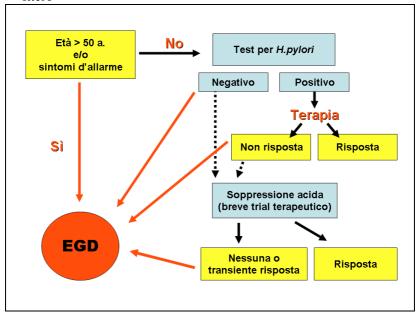
EGDs: Esophagus Gastro Duodenoscopy

Di Giulio E et al. Dig Liver Dis 2010; 42:122-126 (29)

Quale evoluzione delle Linee Guida basate solo sui sintomi di presentazione, nel 2007 l'ASGE ha proposto un algoritmo, nel quale l'indicazione all'endoscopia è posta anche sulla base della risposta degli stessi sintomi a tentativi terapeutici (30). Nello specifico, l'appropriatezza dell'indicazione alla procedura endoscopica viene estesa ai pazienti senza segni/sintomi di allarme o di età < 50 anni (non più di 45 anni), se i sintomi non sono regrediti dopo eradicazione di *H.pylori* e dopo studi con inibitori di pompa protonica (Figura 3). Anche questa raccomandazione è in attesa di validazione formale attraverso studi prospettici e randomizzati, ma sembra al momento la più "ragionevole" alla luce delle evidenze disponibili.

Figura 3 Stratificazione dell'indicazione all'endoscopia nei pazienti con dispepsia

- Età > 50, con nuovi sintomi di esordio o indipendentemente dall'età, in presenza di sintomi di allarme
- Storia familiare per tumori del tratto G I superiore
- · Calo di peso
- Sanguinamento G I o anemia sideropenica
- Progressiva disfagia
- Odinofagia
- Vomito persistente
- Massa palpabile o linfoadenopatia
- Ittero



Nota: non risposta, risposta transiente o risposta sono definite in base alla sintomatologia.

ASGE Standards of Practice Committee. Gastrointest Endosc 2007; 66:1071-75 (30)

Un punto critico nella definizione delle linee-guida sull'appropriatezza dell'endoscopia è certamente rappresentato dal limite di età.

Nel 2009, uno studio multicentrico ha proposto il *cut-off* di 50 anni come quello più costo-efficace per eseguire un'endoscopia in pazienti dispeptici, essendo il costo di un approccio più permissivo estremamente elevato (25). In maniera speculare a quanto detto per lo *screening* di popolazione, questo approccio non è però applicabile a regioni del mondo ad alta incidenza di cancro gastrico, come Hong Kong, dove il 10% dei cancri insorge in soggetti di età < 45 anni, che avrebbero una ritardata diagnosi, se non avviati all'endoscopia all'insorgere del sintomo dispepsia.

Per ovviare alla possibilità che una diagnosi di malignità possa occasionalmente essere ritardata in pazienti giovani e senza segni di allarme, è emersa anche la proposta di sostituire il concetto di "endoscopia appropriata" con quello di "endoscopia prioritariamente indicata" (31). Tuttavia, la distinzione non sembra aiutare nel definire Linee Guida per un sistema a risorse limitate.

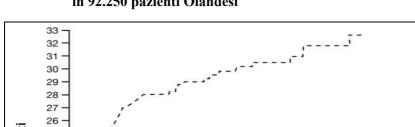
E' stata sollevata l'ipotesi che gli esami endoscopici eseguiti nei Paesi Occidentali siano meno accurati di quelli condotti nei Paesi Asiatici. E' un fatto che in Europa la gran parte dei cancri gastrici vengono diagnosticati in stadio IV, mentre la diagnosi precoce di early cancer è alla base con miglior sopravvivenza osservata in Giappone. Evidenza indiretta viene poi dal follow-up endoscopico per lesioni precancerose (vedi paragrafo d), dal momento che in quasi l'1% dei pazienti europei, ma in nessuno di quelli asiatici, la diagnosi di cancro viene fatta entro 1 anno da un precedente esame negativo (32), il che suggerisce una minor sensibilità diagnostica in Occidente. Dal punto di vista metodologico, la differenza importante è che in Asia è routinario l'uso della cromoendoscopia, tecnica che attraverso l'uso di coloranti vitali, blue di metilene, con o senza rosso Congo, aiuta ad identificare aree di non captazione riferibili a metaplasia intestinale, displasia od early cancer (18,33). Tuttavia, non esistono dati definitivi circa l'accuratezza dell'endoscopia diagnostica nei pazienti sintomatici e l'uso della cromoendoscopia, che pure ha una potenzialità nella sorveglianza dei soggetti a rischio per cancro ereditario (vedi sopra), non appare proponibile nella routine diagnostica di pazienti sintomatici in aree a bassa incidenza di malattia.

Infine, richiede una menzione l'accuratezza diagnostica dell'endoscopia nel determinare la natura di un'ulcera gastrica. Superato da tempo il concetto che un'ulcera benigna possa trasformarsi in lesione maligna, il punto sul quale esiste un consenso, anche se generico, è la necessità di ottenere adeguato campionamento bioptico al momento del primo riscontro (ASGE and American College of Gastroenterology Task force on Quality in Endoscopy) (34).

Le raccomandazioni non indicano un numero minimo di biopsie. Invece, rimane del tutto controverso (35,36) se sia o meno appropriato ripetere l'endoscopia a distanza di tempo per accertare la guarigione dell'ulcera e, soprattutto, per escludere una diagnosi di malignità non riconosciuta al primo esame. Di fatto, la pratica clinica corrente ricorre estesamente all'endoscopia di *follow-up*, con ricampionatura bioptica, nonostante l'assenza di coerenti raccomandazioni.

## d. Sorveglianza dei pazienti con lesioni precancerose

I vari *step* istopatologici della cascata di carcinogenesi, originariamente descritta da Correa (37), si associano ad un rischio progressivamente crescente di cancro gastrico (38) (Figura 4).



Metaplasia intestinale

10

Displasia severa

Figura 4 Progressione a cancro gastrico delle lesioni precancerose in 92.250 pazienti Olandesi

de Vries A et al. Gastroenterology 2008; 134:945-52 (38)

25 24

23

Follow-up (anni)

I diversi livelli di rischio implicano approcci clinici differenti. Il riscontro di <u>displasia severa</u>, se confermata da 2 patologi, deve indirizzare alla resezione endoscopica od alla chirurgica della lesione (39).

Molto meno definita è la gestione della <u>displasia lieve</u>, che pure comporta un rischio di malignità simile od addirittura superiore a quello di lesioni precancerose di colon ed esofago, per le quali precise Linee Guida sono disponibili. Invece, le raccomandazioni di esperti per la displasia lieve ancor oggi variano dal controllo endoscopico annuale con nuova biopsia (40) ad un controllo trimestrale con mappatura bioptica della mucosa, almeno per il primo anno (41).

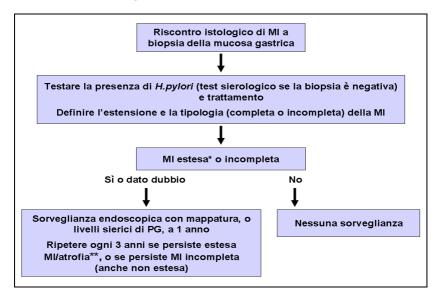
Ancora più problematica è la gestione clinica dei pazienti portatori di gastrite atrofica o metaplasia intestinale. Dal momento che solo una piccola porzione di questi soggetti sviluppa cancro, il *follow-up* endoscopico dovrà applicarsi solo ai pazienti a più alto rischio.

Il recente studio olandese (38) ha evidenziato, come fattori indipendenti di rischio di progressione, il sesso maschile e l'età avanzata. Studi precedenti avevano identificato altri fattori di rischio, quali la virulenza del ceppo *H.pylori*, la storia familiare di cancro gastrico, il fumo di sigaretta, nonché l'associazione con altre lesioni quali MALToma ed ulcera gastrica (42-46).

Tuttavia, sono le specifiche caratteristiche di severità della gastrite a determinare il rischio di progressione maligna (47). In particolare, la presenza di metaplasia intestinale incompleta (e non completa), nonché la severità e l'estensione della metaplasia sono i parametri oggi proposti quali elementi portanti di un nuovo algoritmo di sorveglianza (48) (Figura 5).

Ad oggi, però, l'unica raccomandazione formale ad una sorveglianza, peraltro non validata da studi randomizzati, rimane quella dell'ASGE relativa ai soggetti con metaplasia intestinale, che abbiano un'associazione etnica od una storia familiare di cancro gastrico (39). Peraltro, questa generica raccomandazione non definisce le modalità operative della sorveglianza.

Figura 5 Proposta di algoritmo per la gestione clinica e la sorveglianza della metaplasia intestinale (MI) della mucosa gastrica



- \* Definizione di estensione di MI: (i) MI con almeno 2 localizzazioni gastriche o (ii) moderata/marcata MI in almeno 2 biopsie.
- \*\* Definizione di atrofia estesa: livello sierico di Pepsinogeno I (PGI)  $< 70~\mu g/l$  e rapporto PGI/PGII < 3.

Correa P et al. Am J Gastroenterol 2010; 105:493-498 (48)

Un'altra classe di lesioni endoscopiche potenzialmente associata allo sviluppo di cancro gastrico è rappresentata dai <u>polipi gastrici epiteliali</u> (49). Il riscontro di polipi gastrici attraverso esame endoscopico è frequente (1-4%), anche se variabile nelle diverse popolazioni e correlata alla prevalenza dell'infezione da *H.pylori*.

Uno studio recentemente condotto negli Stati Uniti su circa 120.000 pazienti, che nell'arco di un anno si sono sottoposti a gastroscopia, ha evidenziato una prevalenza di polipi gastrici pari al 3.75% (50). In questa popolazione a bassa prevalenza d'infezione da *H.pylori* (12.3% fra i pazienti sottoposti a biopsia gastrica), un'elevata maggioranza dei polipi (77.2%) è risultata di tipo fundico, il 14.4% di tipo infiammatorio/iperplastico e soltanto lo 0.7% di tipo adenomatoso. Questa ripartizione degli istotipi è grossolanamente diversa da quella

riportata in precedenti serie in vari Paesi Occidentali. In particolare, la quota di polipi fundici risultava < 50% e, al contrario, la prevalenza degli adenomi risultava mediamente di un ordine di grandezza superiore (5-10%). L'interpretazione prevalente di questa evoluzione nel pattern istologico dei polipi gastrici è che i polipi fundici, precedentemente considerati di origine amartomatosa, siano in effetti conseguenza dell'uso protratto di inibitori di pompa protonica (PPI) in soggetti liberi da infezione da *H.pylori*. Ad ogni modo, questi polipi non hanno potenziale oncogenico. E' sufficiente in questi casi ottenere la tipizzazione istologica di uno o più polipi e considerare la sospensione della terapia con PPI per i polipi di diametro > 0.5 cm (50). Eccezione a questo criterio, è rappresentata dai polipi fundici associati alla poliposi familiare, avendo questi polipi un rischio di displasia e di evoluzione maligna (30-50%) (51). I polipi iperplastici hanno un basso, ma consistente rischio di trasformazione maligna (circa il 2%, range 1-20%). Essi conseguono in genere alla gastrite associata ad H.pylori, ma si formano anche in sede di anastomosi successiva a gastroresezione. Il riscontro di polipi iperplastici in sede non anastomotica dovrebbe comportare una mappatura estesa della mucosa gastrica, l'eradicazione di H.pylori ed un'endoscopia di follow-up a 6 mesi (49-52). Quando al polipo iperplastico si associano altre lesioni precancerose (estesa gastrite atrofica, metaplasia intestinale), la lesione deve essere considerata a maggior rischio di malignità (53) e seguita con un programma di sorveglianza individualizzato, ma non definito. I polipi iperplastici in sede chirurgica sono di *management* tuttora incerto.

Da ultimo, i <u>polipi adenomatosi</u> possono presentarsi associati alla FAP (*Familial Adenomatous Polyposis*), ma anche come sporadici, rappresentano una lesione precancerosa ben definita e, anch'essi, si generano più frequentemente in presenza di gastrite atrofica e di metaplasia intestinale. I polipi adenomatosi si differenziano dagli altri polipi per il loro aspetto vellutato e lobulato, per la sede antrale e per il fatto di essere usualmente solitari (82%) (54). Il potenziale maligno dei polipi adenomatosi correla con la loro dimensione. Le Linee Guida dell'ASGE (39) per i polipi adenomatosi raccomandano sorveglianza endoscopica annuale con esteso campionamento bioptico. Qualora il numero e le dimensioni degli adenomi lo permettano, appare anche consigliabile la bonifica della mucosa gastrica con asportazione di tutti i polipi identificati.

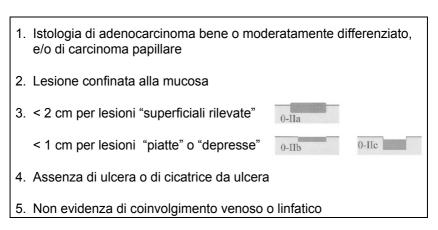
## 8.2 Terapia

Negli ultimi 20 anni, l'endoscopia ha acquisito anche un ruolo terapeutico nel rimuovere il cancro gastrico allo stadio early. Il razionale per l'endoscopia, quale metodica di cura radicale per le forme di cancro gastrico più superficiale, nasce dalla semplice osservazione che quando la neoplasia è ben differenziata e confinata all'interno della muscularis mucosae, il rischio di metastasi linfonodale è molto basso e comunque inferiore al rischio chirurgico (55). Ouesto primo riscontro su una casistica Giapponese è stato più recentemente confermato anche da studi Italiani (56,57). Due sono le tecniche endoscopiche utilizzate per l'asportazione endoscopica delle neoplasie superficiali dello stomaco: la resezione della mucosa (EMR) e la dissezione sottomucosa (ESD), più recentemente Ciò che più distingue le due tecniche è che la EMR consente di rimuovere in un pezzo unico lesioni sino ad un diametro massimo di 2 cm, mentre la ESD ha la possibilità di rimuovere en-bloc ogni tipo di lesione, indipendentemente dalla morfologia e dalla dimensione. Proprio per questa sua caratteristica, la ESD ha consentito di superare uno dei problemi che maggiormente inficiava l'outcome dei pazienti trattati con tecnica di EMR, vale a dire l'elevata percentuale di recidiva delle lesioni legata ad una non completa rimozione dei margini più laterali della lesione (58).

Nella Figura 6 sono riportati i criteri di indicazione a mucosectomia per cancro gastrico originariamente formulati dalla *Japanese Gastric Cancer Association* (59). Successivamente, Godota et al. (55) dimostrarono che anche tumori penetranti fino agli strati più superficiali della sottomucosa gastrica (non oltre i 500 μm, "SM1" secondo la classificazione di Parigi) (60) avevano un rischio minimo di metastasi linfonodali, purché di diametro ≤ 3 cm, ben differenziati e non presentassero segni di infiltrazione linfo-vascolare. Questa dimostrazione ha innanzitutto promosso il concetto che anche tumori penetranti il primo strato della sottomucosa potessero essere curati endoscopicamente, purchè resecati *en bloc*. Di conseguenza, criteri più ampi (*expanded*) per l'approccio endoscopico con ESD alle neoplasie superficiali dello stomaco sono stati proposti (61) (Figura 7).

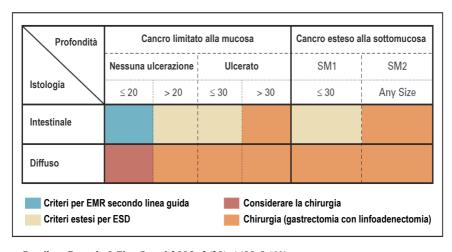
Figura 6 Linee-guida originali della *Japanese Gastric Cancer*Society per la resezione endoscopica del cancro gastrico

"early" (vedi anche cap. 2.0)



Tsujitani S et al. Surgery 1999; 125(2):148-54 (59)

Figura 7 Proposta di ampliamento dei criteri per la resezione endoscopica mucosa (EMR) o per la dissezione sottomucosa (ESD) del cancro gastrico "early"



Soetikno R et al. *J Clin Oncol* 2005; 2(20):4490-8 (61)

La ESD, potendo rimuovere la lesione *en bloc* e potendo modulare i margini e la profondità di resezione, si candida a *gold standard* nelle resezioni endoscopiche del cancro gastrico *early*.

Se i criteri di indicazione sono rispettati, le percentuali di successo tecnico e di resezione curativa delle lesioni gastriche a mezzo di ESD sono oltre il 90%, con curve di sopravvivenza a 5 anni assolutamente sovrapponibili a quelle della chirurgia per pazienti con lo stesso stadio di malattia (62-64). Purtroppo, la tecnica di ESD è gravata da una percentuale di complicanze ancora molto alta (> 5%) ed è poco diffusa, al di fuori del Giappone, per la sua complessità tecnica e per il fatto che richiede una lunga *learning curve*. Da questo punto di vista, l'evoluzione tecnologica degli strumenti e degli accessori sarà determinante rispetto all'effettivo impatto che queste procedure avranno nella cura del cancro gastrico (65).

Nonostante gli ottimi risultati ottenuti in casistiche Asiatiche ed Occidentali e nonostante le tecniche di resezione trovino sempre maggior spazio nella pratica clinica, va ricordato che l'evidenza di efficacia della terapia endoscopica manca, ad oggi, di studi randomizzati di confronto con la chirurgia (66,67).

#### **BIBLIOGRAFIA**

- Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, Wu KC, Wu DC, Sollano J, Kachintorn U, Gotoda T, Lin JT, You WC, Ng EK, Sung JJ; Asia Pacific Working Group on Gastric Cancer. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008 Mar; 9(3):279-87
- 2. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(2):147-57
- 3. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, Leach S, Senz J, Grehan N, Butterfield YS, Jeyes J, Schinas J, Bacani J, Kelsey M, Ferreira P, MacGillivray B, MacLeod P, Micek M, Ford J, Foulkes W, Australie K, Greenberg C, LaPointe M, Gilpin C, Nikkel S, Gilchrist D, Hughes R, Jackson CE, Monaghan KG, Oliveira MJ, Seruca R, Gallinger S, Caldas C, Huntsman D. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet 2004 Jul; 41(7):508-17*
- 4. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, Chung DC, Norton J, Ragunath K, Van Krieken JH, Dwerryhouse S, Caldas C; International Gastric Cancer Linkage

- Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet 2010 Jul; 47(7):436-44*
- Corso G, Pedrazzani C, Pinheiro H, Fernandes E, Marrelli D, Rinnovati A, Pascale V, Seruca R, Oliveira C, Roviello F. E-cadherin genetic screening and clinico-pathologic characteristics of early onset gastric cancer. Eur J Cancer 2010 Nov 22; Epub ahead of print
- 6. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, Lewis FR, Huntsman DG, Pharoah PD, Jankowski JA, MacLeod P, Vogelsang H, Keller G, Park KG, Richards FM, Maher ER, Gayther SA, Oliveira C, Grehan N, Wight D, Seruca R, Roviello F, Ponder BA, Jackson CE. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet 1999 Dec; 36(12):873-80*
- 7. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG, Maung R, Seruca R, Jackson CE, Caldas C. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med 2001; 344(25):1904-9*
- 8. Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, Lorelli D, Monaghan KG, Carneiro F, Huntsman DG, Jackson CE, Caldas C. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery 2001; 130(4):612-17 discussion 617-19*
- 9. Charlton A, Blair V, Shaw D, Parry S, Guilford P, Martin IG. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. *Gut* 2004; 53:814-20
- 10. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharoah P, Caldas C, Sobrinho-Simões M. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol 2004*; 203:681-7
- 11. Chung DC, Yoon SS, Lauwers GY, Patel D. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 22-2007. A woman with a family history of gastric and breast cancer. N Engl J Med 2007; 357:283-91
- 12. Barber ME, Save V, Carneiro F, Dwerryhouse S, Lao-Sirieix P, Hardwick RH, Caldas C, Fitzgerald RC. Histopathological and molecular analysis of gastrectomy specimens from hereditary diffuse gastric cancer patients has implications for endoscopic surveillance of individuals at risk. *J Pathol* 2008; 216:286-94
- Rogers WM, Dobo E, Norton JA, Van Dam J, Jeffrey RB, Huntsman DG, Kingham K, Chun N, Ford JM, Longacre TA. Risk-reducing total gastrectomy for germline mutations in E-cadherin (CDH1): pathologic findings with clinical implications. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:799-809
- 14. Newman EA, Mulholland MW. Prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *J Am Coll Surg 2006; 202:612-17*

- 15. Pedrazzani C, Corso G, Marrelli D, Roviello F. E-cadherin and hereditary diffuse gastric cancer. *Surgery 2007 Nov 1; 42(5):645-57*
- 16. Lynch HT, Silva E, Wirtzfeld D, Hebbard P, Lynch J, Huntsman DG. Hereditary diffuse gastric cancer: prophylactic surgical oncology implications. *Surg Clin North Am 2008 Aug; 88(4):759-78*
- 17. Caron O, Schielke A, Svrcek M, Fléjou JF, Garzon J, Olschwang S, Sézeur A. Usefulness of prophylactic gastrectomy in a novel large hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) family. *Am J Gastroenterol* 2008: 103:2160-1
- 18. Shaw D, Blair V, Framp A, Harawira P, McLeod M, Guilford P, Parry S, Charlton A, Martin I. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut* 2005 Apr; 54(4):461-8
- 19. Dunbar K, Canto M. Confocal endomicroscopy. *Curr Opin Gastroenterol* 2008 Sep; 24(5):631-7
- 20. Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF, Steyerberg EW, Klokman WJ, Bruno MJ, Vasen HF, Kuipers EJ. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* 2010 Feb; 138(2):487-92
- 21. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M, Eden OB, Varley JM. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene 2001 Aug 2;* 20(34):4621-8
- 22. Corso G, Marrelli D, Roviello F. Familial gastric cancer: update for practice management. Fam Cancer 2010 Dec 24; Epub ahead of print
- 23. Jeghers K, McKusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med 1949 Dec 29*; 241(26):1031-6
- 24. van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, Looman CW, Wilson JH, de Rooij FW, Lemmens VE, Kuipers EJ, Mathus-Vliegen EM, van Leerdam ME. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut 2011 Feb; 60(2):141-7*
- 25. Vakil N, Talley N, van Zanten SV, Flook N, Persson T, Björck E, Lind T, Bolling-Sternevald E; STARS I Study Group. Cost of detecting malignant lesions by endoscopy in 2741 primary care dyspeptic patients without alarm symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(7):756-61
- 26. Froehlich F, Burnand B, Pache I, Vader JP, Fried M, Schneider C, Kosecoff J, Kolodny M, DuBois RW, Brook RH, Gonvers JJ. Overuse of upper gastrointestinal endoscopy in a country with open-access endoscopy: a prospective study in primary care. *Gastrointest Endosc* 1997 Jan; 45(1):13-9
- 27. Appropriate use of gastrointestinal endoscopy. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000 Dec; 52(6):831-7

- 28. Canga C 3rd, Vakil N. Upper GI malignancy, uncomplicated dyspepsia, and the age threshold for early endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002 *Mar*; 97(3):600-3
- 29. Di Giulio E, Hassan C, Marmo R, Zullo A, Annibale B. Appropriateness of the indication for upper endoscopy: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2010; 42:122-126
- 30. Ikenberry SO, Harrison ME, Lichtenstein D, Dominitz JA, Anderson MA, Jagannath SB, Banerjee S, Cash BD, Fanelli RD, Gan SI, Shen B, Van Guilder T, Lee KK, Baron TH; ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2007 Dec; 66(6):1071-5
- 31. Andriulli A, Annese V, Terruzzi V, Grossi E, Minoli G. "Appropriateness" or "prioritization" for GI endoscopic procedures? *Gastrointest Endosc* 2006 Jun; 63(7):1034-6
- 32. Hassan C, Zullo A, Cristofari F, Lorenzetti R. Upper endoscopy in Europe: are we missing gastric cancer? *J Clin Gastroenterol 2010 Jan;* 44(1):73
- 33. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Lara-Santos L, Guilherme M, Moreira-Dias L, Lomba-Viana H, Ribeiro A, Santos C, Soares J, Mesquita N, Silva R, Lomba-Viana R. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2003 Apr; 57(4):498-504
- 34. Cohen J, Safdi MA, Deal SE, Baron TH, Chak A, Hoffman B, Jacobson BC, Mergener K, Petersen BT, Petrini JL, Rex DK, Faigel DO, Pike IM; ASGE/ACG Taskforce on Quality in Endoscopy. Quality indicators for esophagogastroduodenoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006 *Apr;* 101(4):886-91
- 35. Saini SD, Eisen G, Mattek N, Schoenfeld P. Utilization of upper endoscopy for surveillance of gastric ulcers in the United States. *Am J Gastroenterol* 2008 Aug; 103(8):1920-5
- 36. Lübbers H, Mahlke R, Lankisch PG, Stolte M. Follow-up endoscopy in gastroenterology: when is it helpful? *Dtsch Arztebl Int 2010 Jan;* 107(3):30-9
- 37. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res 1992 Dec 15*; 52(24):6735-40
- 38. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008 Apr; 134(4):945-52
- 39. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA, Qureshi WA, Rajan E, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Baron TH, Faigel DO; Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy in

- the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastrointest Endosc 2006 Apr; 63(4):570-80
- 40. Lauwers GY, Srivastava A. Gastric preneoplastic lesions and epithelial dysplasia. *Gastroenterol Clin North Am 2007 Dec; 36(4):813-29*
- 41. Kyrlagkitsis I, Karamanolis DG. Premalignant lesions and conditions for gastric adenocarcinoma: diagnosis, management and surveillance guidelines. *Hepatogastroenterology 2003 Mar-Apr; 50(50):592-600*
- 42. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut 2002 Mar; 50(3):378-81*
- 43. Lamarque D, Levy M, Chaumette MT, Roudot-Thoraval F, Cavicchi M, Auroux J, Courillon-Mallet A, Haioun C, Delchier JC. Frequent and rapid progression of atrophy and intestinal metaplasia in gastric mucosa of patients with MALT lymphoma. *Am J Gastroenterol 2006 Aug;* 101(8):1886-93
- 44. El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wirz A, Gillen D, Williams C, Fullarton G, McColl KE. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of H. pylori. *Gastroenterology 2000 Jan; 118(1):22-30*
- 45. Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. Helicobacter pylori and atrophic gastritis: importance of the cagA status. *J Natl Cancer Inst 1995 Dec 6; 87(23):1777-80*
- 46. Kneller RW, You WC, Chang YS, Liu WD, Zhang L, Zhao L, Xu GW, Fraumeni JF Jr, Blot WJ. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J Natl Cancer Inst 1992 Aug 19*; 84(16):1261-6
- 47. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, Genta RM, Graham DY, Hattori T, Malfertheiner P, Nakajima S, Sipponen P, Sung J, Weinstein W, Vieth M. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008 Aug; 40(8):650-8
- 48. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol 2010 Mar*; 105(3):493-8
- 49. Carmack SW, Genta RM, Graham DY, Lauwers GY. Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009 Jun; 6(6):331-41
- 50. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol* 2009 Jun; 104(6):1524-32
- 51. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, Lopez R, Hasson H, Church JM. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 Feb; 6(2):180-5
- 52. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, Suzuki S, Shimoi K, Horiuchi T, Sakurazawa T, Ariake K, Ishii K, Kumagai J, Tanizawa T.

- Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of Helicobacter pylori. A randomized, clinical trial. *Ann Intern Med 1998 Nov 1*; 129(9):712-5
- 53. Dirschmid K, Platz-Baudin C, Stolte M. Why is the hyperplastic polyp a marker for the precancerous condition of the gastric mucosa? *Virchows Arch 2006 Jan; 448(1):80-4*
- 54. Park do Y, Lauwers GY. Gastric polyps: classification and management. *Arch Pathol Lab Med 2008 Apr; 132(4):633-40*
- 55. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000 Dec; 3(4):219-225
- 56. Folli S, Morgagni P, Roviello F, De Manzoni G, Marrelli D, Saragoni L, Di Leo A, Gaudio M, Nanni O, Carli A, Cordiano C, Dell'Amore D, Vio A, Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). Risk factors for lymph node metastases and their prognostic significance in early gastric cancer (EGC) for the Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). *Jpn J Clin Oncol 2001 Oct; 31(10):495-9*
- 57. Roviello F, Rossi S, Marrelli D, Pedrazzani C, Corso G, Vindigni C, Morgagni P, Saragoni L, de Manzoni G, Tomezzoli A. Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *J Surg Oncol 2006 Sep 15*; 94(4):275-80
- 58. Tanabe S, Koizumi W, Mitomi H, Nakai H, Murakami S, Nagaba S, Kida M, Oida M, Saigenji K. Clinical outcome of endoscopic aspiration mucosectomy for early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2002 *Nov;* 56(5):708-13
- 59. Tsujitani S, Oka S, Saito H, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Less invasive surgery for early gastric cancer based on the low probability of lymph node metastasis. *Surgery 1999 Feb; 125(2):148-54*
- 60. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc 2003 Dec; 58(6 suppl):S3-43*
- 61. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005 Jul 10; 23(20):4490-8
- 62. Jee YS, Hwang SH, Rao J, Park DJ, Kim HH, Lee HJ, Yang HK, Lee KU. Safety of extended endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection following the Japanese Gastric Cancer Association treatment guidelines. *Br J Surg 2009 Oct*; 96(10):1157-61
- 63. Yamaguchi N, Isomoto H, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Akiyama M, Ozawa E, Ohnita K, Hayashi T, Nakao K, Kohno S, Shikuwa S. Clinical

- outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer by indication criteria. *Digestion 2009; 80(3):173-81*
- 64. Lee TH, Cho JY, Chang YW, Kim JO, Lee JS, Cho WY, Kim HG, Kim WJ, Park YS, Jin SY. Appropriate indications for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer according to tumor size and histologic type. *Gastrointest Endosc* 2010 May; 71(6):920-6
- 65. Repici A. Endoscopic submucosal dissection: established, or still needs improving? *Gastrointest Endosc 2009 Jan; 69(1):16-18*
- 66. Gotoda T, Friedland S, Hamanaka H et al. A learning curve for advanced endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:866-7
- 67. Bennett C, Wang Y, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev 2009 Oct 7; (4):CD004276*

### 9.0 RUOLO DELLA LAPAROSCOPIA

- 9.1 Indicazioni
- 9.2 Controindicazioni
- 9.3 Procedure
- 9.4 Complicanze della Resezione Gastrica Laparoscopica (RGL)
- 9.5 Risultati a confronto con la gastrectomia open

#### Premessa

A partire dal 1989, quando Dubois et al. (1) riportarono la loro esperienza sulla colecistectomia eseguita in laparoscopia, gran parte della chirurgia addominale ha progressivamente e rapidamente abbracciato questa metodica mini-invasiva per i noti benefici che comporta nel ridurre il dolore post-operatorio, la durata del ricovero e della convalescenza ed, in taluni casi, il numero delle complicanze (come, ad esempio, la formazione di laparoceli). Tuttavia, resta ancora controversa la fattibilità, in termini di sicurezza oncologica, delle varie procedure laparoscopiche addominali, per cui è accaduto che la diffusione delle tecniche laparoscopiche per la cura delle patologie maligne, nei vari Centri di chirurgia mini-invasiva, sia stata più lentamente adottata rispetto a quanto è avvenuto per gli interventi eseguiti per la cura di patologie benigne.

La chirurgia laparoscopica del cancro gastrico non sfugge a tale orientamento, almeno nei Paesi Occidentali, tenendo conto anche della minore incidenza di questa patologia rispetto a quanto avviene fra le popolazioni asiatiche. Di conseguenza, è accaduto che, mentre il ruolo della chirurgia gastrica laparoscopica si è consolidato rapidamente per il trattamento di patologie come il reflusso gastroesofageo e l'obesità grave, la sua applicazione nel cancro gastrico rimane ancora modesta e suscita dubbi fra gli operatori occidentali.

In Asia, invece, già nel 1992 Ohgami et al. (2) descrissero la prima wedge resection laparoscopica per il trattamento dell'*Early Gastric Cancer* (EGC).

Successivamente, Ohashi et al. (3) misero a punto per primi la mucosectomia intra-gastrica per EGC della parete posteriore dello stomaco.

Occorre tuttavia attendere il 1994, quando Kitano et al. (4) resero noto di aver eseguito la prima gastrectomia distale laparoscopica con ricostruzione secondo Billroth I, con una dissezione linfonodale D1 modificata (D1+gruppo dell'arteria gastrica sinistra e D1+gruppo dell'arteria epatica comune) per il trattamento di un EGC con elevato rischio di ripetizioni linfonodali. La descrizione di questo caso fu considerata come la dimostrazione della fattibilità della resezione gastrica laparoscopica comprensiva di un'appropriata linfadenectomia, specie in queste regioni.

In Occidente, lo scetticismo riguardo all'efficacia oncologica e la lunga curva di apprendimento, difficilmente compatibile con la ridotta incidenza della patologia, hanno fatto sì che la laparoscopia per cancro gastrico fosse "relegata" ad un ruolo puramente diagnostico, come aggiunta allo *staging* pre-operatorio e per individuare i pazienti con forme avanzate da sottoporre a chemioterapia neoadiuvante.

Più recentemente, la *wedge resection* è stata applicata anche nei nostri Paesi al trattamento di tumori stromali, carcinoidi ed adenocarcinomi *early stage*, mentre la gastroresezione laparoscopica distale, totale e subtotale stanno iniziando a diffondersi solo negli ultimi anni, acquistando sempre più il favore da parte dei vari gruppi chirurgici.

A dimostrazione di ciò, nel 1997 Goh et al. (5) hanno pubblicato i primi risultati ottenuti in 118 casi, avendo inviato un questionario a 16 chirurghi dislocati in 12 diverse Nazioni in tutto il mondo. Dalla ricerca è risultato che 10 operatori ritenevano la gastrectomia distale laparoscopica superiore a quella convenzionale *open*, in quanto conduceva ad un più veloce ricovero e con minori sofferenze. Dopo di allora, le pubblicazioni sull'argomento si sono rapidamente moltiplicate ed attualmente si possono annoverare alcuni studi con elevato livello di evidenza (6 studi prospettici randomizzati e 3 ampie meta-analisi) (6-15) e numerosi studi con minor livello di evidenza, tutti in tema di chirurgia gastrica video-assistita per cancro.

#### 9.1 Indicazioni

Le indicazioni della chirurgia gastrica laparoscopica, che sono di seguito riportate, sono sintetizzate in Tabella 1.

## Tabella 1 Le indicazioni della chirurgia gastrica laparoscopica

## Laparoscopia con finalità diagnostiche

Stadiazione cancro gastrico; eventuale eco-laparoscopia.

## Laparoscopia con finalità terapeutiche

## Early Gastric Cancer

### **Primitivo**

- "Wedge resection" "Intragastric mucosal resection" laparoscopiche in tumori localizzati nella porzione alta dello stomaco o in prossimità dell'anello pilorico.
- Resezione gastrica laparoscopica +
  - D1 (limitata ai linfonodi perigastrici) + alfa (stazioni della gastrica sinistra) (stazioni 1,3-7) se non è indicata la "endoscopic mucosal resection" e per cancri differenziati sottomucosi < 1.5 cm;</li>
  - D1 + beta (gastrica sin, epatica sup. anteriore, tripode) (stazioni 1,3-7,8a,9) per altri cancri sottomucosi N0 pre-operatoriamente e per EGC < 2 cm N1 pre-operatoriamente;</li>
  - D2 (le precedenti + le stazioni n. 10 (ilo splenico) e 11 arteria splenica) (stazioni 1,3-11) per adenocarcinomi > 2 cm di diametro N1

Residuo dopo mucosectomia endoscopica.

## Cancro gastrico avanzato

L'applicazione della laparoscopia è ancora oggetto di ricerche e mancano risultati di studi randomizzati.

## Laparoscopia con finalità diagnostiche

Un'ampia rassegna della letteratura su questo argomento, pubblicata ormai una dozzina di anni fa, si deve all'opera di Jerby et al. (16), che hanno individuato 6 categorie oncologiche principali che si giovano della stadiazione laparoscopica: cancro esofageo, gastrico, pancreatico, epatocarcinoma, colangiocarcinoma, cancro colorettale e linfoma. Nel cancro gastrico vi sono a tutt'oggi solo segnalazioni osservazionali prospettiche o retrospettive con medio grado di evidenza. Tali studi raccomandano l'utilizzo della laparoscopia diagnostica in cancri gastrici non stenosanti e non sanguinanti avanzati (\ge T2). Una recente indagine ha indicato che in tali pazienti la laparoscopia è risultata diagnostica con una sensibilità dell'87.5-89% ed una specificità del 100% per le metastasi peritoneali e rispettivamente del 100% per quelle in siti distanti (17). Nei pazienti selezionati in questo studio, ben il 37.8% dei casi risultava positivo a questo esame, risultato che ha permesso di risparmiare una laparotomia inutile, preferendo invece il ricorso a terapie con chemioterapici neoadiuvanti.

Peraltro, la tendenza attuale a trattare con chemioterapia adiuvante tutti i tumori che non siano *early* ed i recenti progressi dell'*imaging* non invasiva hanno in parte ridimensionato la tradizionale indicazione alla laparoscopia con pura finalità diagnostica.

La laparoscopia diagnostica ha inoltre limiti di sensibilità rilevanti nella valutazione degli organi solidi addominali, delle strutture retroperitoneali e dei linfonodi. E' stata pertanto introdotta l'ecolaparoscopia come ausilio diagnostico della sola laparoscopia. Questa si è rivelata una metodica assai utile nel rilievo di piccole metastasi epatiche e linfonodali e per una valutazione più esatta dell'estensione locale del tumore gastrico (per esempio, eventuale estensione ad organi retroperitoneali come il pancreas).

In particolare, nel cancro gastrico, a seconda della localizzazione del tumore, alcuni linfonodi regionali vengono oramai classificati come metastasi a distanza (ad esempio, ilo splenico o paracardiali per i tumori antrali e colici medi per tutti i tumori). Il rilievo di metastasi in questi linfonodi, che modifica il piano terapeutico del paziente, può essere facilitato dall'eco-laparoscopia (18).

Infine, assai recentemente è stato introdotto il concetto di "linfonodo sentinella" anche per il carcinoma gastrico precoce (T1). In pazienti con tali tumori, il mappaggio del linfonodo sentinella con colorante blu o mezzo radioattivo potrebbe essere utile nell'indicare il tipo di

linfoadenectomia laparoscopica più appropriata. Tale metodica per il momento, tuttavia, non ha trovato alcuna applicazione clinica per i risultati assai controversi degli studi effettuati in proposito.

## Laparoscopia con finalità terapeutiche EGC

Le prime tecniche mini-invasive ad essere impiegate nel trattamento dell'EGC sono state la *wedge resection* laparoscopica e la *intragastric mucosal resection*, in pazienti con basso rischio di ripetizioni linfonodali ovvero in casi di tumore confinato alla mucosa, in cui la possibilità di una positività linfonodale è solo dell'1-3%.

L'esecuzione di tali metodiche, messe a punto e diffuse inizialmente da Oghami ed Ohashi (2,3), si è successivamente ridotta con l'introduzione della mucosectomia e sotto-mucosectomia endoscopica.

Le Linee Guida della *Japanese Gastric Cancer Association* per il trattamento del cancro gastrico pongono l'indicazione alla mucosectomia laparoscopica in caso di EGC mucoso di diametro < 2 cm, privo di ulcerazioni. La sotto-mucosectomia è invece una nuova tecnica, che permette l'asportazione in blocco di EGC di diametro < 3 cm (vedi cap. 8.0). La *wedge resection* e la *intragastric mucosal resection* sono accettate ormai esclusivamente per il trattamento di EGC localizzati nella porzione alta dello stomaco od in prossimità dell'anello pilorico. La resezione gastrica laparoscopica (RGL) è quindi indicata attualmente nei casi in cui non siano applicabili le metodiche sopra riportate (19).

Con la RGL, la cui realizzazione e diffusione è stata resa possibile anche grazie all'introduzione di nuove tecnologie e strumentazioni, quali i coagulatori a radiofrequenza ed a ultrasuoni, è possibile effettuare tre tipi di linfoadenectomie: perigastriche (D1), linfoadenectomia aggiuntiva lungo l'arteria gastrica sinistra (D1+alfa) o epatica comune (anteriori, tripode) (D1+beta) e linfoadenectomia estesa (D2). Quale sia il tipo di dissezione di scelta nelle varie tipologie di EGC è un argomento tuttora dibattuto.

Yasuda et al. (20) raccomandano la D1 alfa per gli EGC sottomucosi di diametro di 1-4 cm. Hyung et al. (21) hanno proposto una linfoadenectomia D2 per adenocarcinomi sottomucosi differenziati > 2.5 cm ed indifferenziati > 1.5 cm. Secondo la *Japanese Gastric Cancer Association* dovrebbe essere eseguita la seguente linfoadenectomia:

D1+alfa: (*stazioni 1,3-7*) se non è indicata la "*endoscopic mucosal resection*" e per cancri differenziati sottomucosi < 1.5 cm;

D1+beta: (1,3-7,8a,9) per altri cancri sottomucosi stadiati preoperatoriamente come N0 e per EGC < 2 cm stadiati preoperatoriamente come N1;

D2: (1,3-11) per adenocarcinomi > 2 cm di diametro stadiati preoperatoriamente come N1.

I vantaggi della linfoadenectomia D2 nella popolazione dei pazienti con cancro gastrico e positività per N è stata di recente sottolineata anche da ricercatori italiani (22).

Un altro campo di applicazione della RGL è rappresentato dai casi di EGC residuo dopo mucosectomia endoscopica e dalle recidive. Fra i pazienti appartenenti alla prima categoria, il 55% ha infatti un adenocarcinoma sottomucoso.

## Cancro gastrico avanzato

In Giappone, la fattibilità della gastroresezione laparoscopica con linfoadenectomia D2 è stata suffragata da uno studio giapponese in cui il 30-40% dei pazienti con metastasi, anche della seconda catena, sottoposti a dissezione D2-D3 sono sopravvissuti a 5 anni (23). Molti altri studi delle *équipe* di Paesi Orientali hanno successivamente riferito dei bassi indici di mortalità e morbilità nella gastrectomia D2 laparoscopica.

Tuttavia, i chirurghi americani e quelli degli altri Paesi Occidentali (Olanda) non hanno inizialmente applicato la laparoscopia nella linfoadenectomia D2 profilattica, perché uno studio randomizzato europeo ha indicato l'assenza di vantaggi di sopravvivenza di D1 rispetto a D2 a breve termine (24). Dal momento che in questo studio è stata messa in evidenza l'alta mortalità operatoria negli interventi D2 (> 10%), gli Autori hanno inizialmente sconsigliato l'uso di D2 nella pratica clinica.

In Occidente, le esperienze del trattamento dell'adenocarcinoma gastrico in laparoscopia si sono sviluppate sopratutto in Europa, con un piccolo contributo iniziale da parte dell'America, che ha prodotto le sue maggiori pubblicazioni solo negli ultimi anni. E' da segnalare, infatti, lo studio controllato randomizzato, realizzato in Italia da Huscher et al., che hanno dimostrato la fattibilità della gastrectomia subtotale laparoscopica, con la dissezione di linfonodi D2 in casi di

cancro avanzato, pur in presenza di una mortalità più elevata rispetto alla laparatomia (13).

Più recentemente, altri ricercatori italiani hanno pubblicato i risultati di un'ampia esperienza a lungo termine, che conferma la fattibilità della RGL, pur con un'elevata percentuale di morbilità (25).

In America, invece, il primo gruppo di ricercatori che ha descritto la propria esperienza in tema di gastrectomia laparoscopica con intenti curativi per cancro avanzato è stato quello di Reyes del *Mount Sinai Medical Center* nel 2001 (26). In questo studio retrospettivo casocontrollo con 36 pazienti, di cui 25 con cancro, furono confrontati gli esiti di 18 interventi laparoscopici e 18 ad addome aperto. Non vi furono differenze significative nell'estensione della dissezione linfonodale o nelle complicanze intra-operatorie fra i due gruppi. Successivamente, nel 2006 Varela et al. (27) pubblicarono la seconda esperienza di gastrectomia laparoscopica per cancro gastrico effettuata negli Stati Uniti, che rappresenta il maggior contributo americano, e conferma la fattibilità e la sicurezza dell'approccio mini-invasivo al cancro gastrico.

Attualmente, anche in Occidente, con le recenti dimostrazioni dei chiari vantaggi in termini di recidiva locale e sopravvivenza a lungo termine della gastroresezione D2 rispetto alla D1 nel carcinoma gastrico avanzato, si sono moltiplicati gli studi su casistiche di pazienti sottoposti a questo intervento in chirurgia laparoscopica (22,28,29).

Deve essere comunque sottolineato che la dissezione D2 laparoscopica richiede una curva di apprendimento assai lunga, così come accade per la chirurgia ad addome aperto. Pertanto, per stabilire definitivamente se sia fattibile o meno la gastrectomia laparoscopica con dissezione D2 per il trattamento dei cancri avanzati, devono essere ancora sviluppate tecniche sicure e strumentazioni innovative.

D'altra parte, è noto che il cancro gastrico avanzato spesso recidiva dopo il trattamento chirurgico sotto forma di disseminazione peritoneale o di metastasi ematogene. Gli effetti provocati dallo pneumoperitoneo da  $\rm CO_2$  su questo fenomeno e, quindi, sull'incidenza di questo tipo di recidiva non sono ancora noti.

Per quanto concerne il cancro del corpo/fondo gastrico, nel 1999 Azagra et al. (30) hanno descritto la prima gastrectomia totale laparoscopica. Da allora, grazie anche alle evoluzioni tecnologiche, si sono moltiplicate le segnalazioni aneddotiche di questo tipo di intervento mini-invasivo, ma a tutt'oggi mancano degli studi

prospettici con alto livello di evidenza sulla sua fattibilità, riproducibilità e sicurezza.

#### 9.2 Controindicazioni

Come per altre condizioni cliniche, anche nel caso del cancro gastrico, controindicazioni relative all'intervento chirurgico per via laparoscopica sono rappresentate dall'insufficienza cardio-respiratoria severa con ipercapnia o dall'anamnesi positiva per precedenti interventi chirurgici, specie in sede addominale sovramesocolica.

Il cancro gastrico avanzato non è necessariamente considerato una controindicazione all'approccio laparoscopico, tranne nel caso di un tumore con stadiazione T4, esteso oltre i confini dell'organo e/o con infiltrazione di strutture viciniori, tale da necessitare di una resezione multiorgano o di una chirurgia palliativa (31).

Infine, come emerso da quando sopra detto, è necessario un alto grado di *expertise* tecnico specifico sia da parte degli operatori sia di tutta l'*équipe* di sala operatoria, nonché la disponibilità di strumentazione laparoscopica avanzata (25).

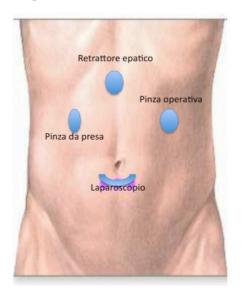
#### 9.3 Procedure

#### Generalità

L'organizzazione della sala operatoria è la seguente: il paziente viene posto in posizione supina con le braccia addotte al torace. Le gambe vengono divaricate ed assicurate ai gambali, in modo che l'operatore possa disporsi in mezzo e gli aiuti comodamente a destra ed a sinistra dello stesso. I *monitor* vengono posizionati al di sopra delle spalle del paziente.

La tipica posizione dei *trocar* viene mostrata in Figura 1. Un assistente, a destra del paziente, tiene il divaricatore per il fegato, che passa attraverso il *trocar* sottocostale destro e gestisce la telecamera. L'aiuto alla sinistra utilizza il *port* laterale sinistro per scopi di divaricazione. Il primo operatore utilizza anzitutto il *trocar* epigastrico e quello mediale sinistro

Figura 1 Disposizione dei *trocar* nella resezione gastrica laparoscopica



#### Gastrectomia distale

In breve, per quanto concerne la gastrectomia D1, i tempi operatori sono schematicamente i seguenti: 1) inserzione del laparoscopio attraverso un'incisione peri-ombelicale; 2) inserzione di altri 4-5 trocar per gli strumenti da presa e da dissezione, fra i quali il bisturi ad ultrasuoni od a radiofrequenza; 3) sezione del legamento gastrocolico, isolando il grande omento dal colon trasverso; 4) legatura dei vasi gastroepiploici destri per facilitare la dissezione dei linfonodi sottopilorici; 5) apertura del piccolo omento a livello sovra-pilorico, legatura dei vasi gastrici destri fra clip ed asportazione del gruppo linfonodale sovra-pilorico; 6) sezione del duodeno 1 cm distalmente al piloro, utilizzando una suturatrice endoscopica lineare di tipo vascolare; 7) lo stomaco viene completamente mobilizzato e vengono sezionati tra clip anche i vasi gastrici sinistri; 8) vengono dissecati e portati verso la porzione di stomaco da resecare anche i linfonodi paracardiali destri e superiori; 9) resezione gastrica con stappler lineare o in sede extra-corporea, previa creazione di una minilaparotomia di 4-5 cm di lunghezza subito al di sotto dell'epigastrio, attraverso la quale viene estratto lo stomaco, sezionato ed asportato; 10) ricostruzione intracorporea della continuità intestinale con metodica Billroth I (descrizione originaria di Kitano), Billroth II o su ansa alla Roux utilizzando una *stappler* lineare.

#### Gastrectomia totale

In questo caso, viene realizzata un'esofago-digiuno-stomia terminolaterale con *stappler* lineare ed un'ileo-ileostomia intracorporea a piè d'ansa dalla mini-laparotomia.

#### Gastrectomia hand-assisted

Gli svantaggi tecnici nella chirurgia laparoscopica includono l'assenza del *feedback* tattile e la limitazione di movimento degli strumenti. Pertanto, sono state sviluppate parallelamente tecniche *hand-assisted* e sono state adottate per i seguenti interventi che richiedono procedure complesse: RGL con dissezione D2 per cancro avanzato, gastrectomia prossimale (rara) e gastrectomia totale.

Ci sono tuttavia pochi studi che mostrano i risultati della gastrectomia *hand-assisted* per cancro gastrico. Kim et al. hanno paragonato la gastrectomia *hand-assisted* con la RGL e con la chirurgia *open*, concludendo che la *hand-assisted* può essere una eccellente tecnica dal punto di vista didattico, in quanto il chirurgo acquisisce in tal modo esperienza sulla gastrectomia laparoscopica con una più rapida curva di apprendimento (32).

### Gastrectomia robotica

La chirurgia robotica per il cancro gastrico è stata riportata solo da alcuni ricercatori. Solo uno studio di Autori coreani è stato condotto per confrontare la chirurgia robotica a quella laparoscopica o laparotomica (33). I risultati ottenuti su piccole coorti di pazienti sono a favore della chirurgia robotica rispetto sia alla laparoscopica sia alla laparotomica per quanto concerne l'*outcome* a breve termine. Tuttavia, altre ricerche debbono essere compiute per validare tali risultati.

## 9.4 Complicanze della Resezione Gastrica Laparoscopica (RGL)

Le difficoltà tecniche della RGL rendono ragione del tasso di conversione alla laparotomia e dell'incidenza delle complicanze post-operatorie.

Molti articoli su tali complicanze riguardano studi caso-controllo o casistiche di pazienti. Il tasso di conversione varia dal 2.3% al 25%

e la principale causa risulta essere l'estensione eccessiva del cancro, anziché le complicanze intra-operatorie. Secondo la JSES (*Japan Society of Endoscopic Surgery*), l'incidenza delle complicanze intra-e post-operatorie associate alla RGL sono del 2% e del 12%, rispettivamente. Le complicanze intra- e post-operatorie più frequenti sono il sanguinamento ed i problemi di realizzazione dell'anastomosi. La deiscenza anastomotica è dello 0.5% e la stenosi del 3.5%. La mortalità è pari a zero (34).

Sembra che la RGL con dissezione D1alfa non determini complicanze minori rispetto alla D2. Negli interventi condotti da chirurghi con maggior esperienza, l'incidenza delle complicazioni è chiaramente ridotta.

## 9.5 Risultati a confronto con la gastrectomia open

In Tabella 2 sono riportati i risultati dei principali studi comparativi sulle due tecniche con elevato livello di evidenza.

Tabella 2 Analisi comparativa dei risultati della resezione gastrica laparoscopica (RGLS) e laparotomica (RGLT) con elevato livello di evidenza

Studi prospettici randomizzati	RGLS	RGLT	Risultati
Giappone, 2002	14	14	RGLS: minor durata degenza, minor dolore, minori complicanze respiratorie, uguale risultato oncologico.
Corea, 2005	24	23	RGLS: minori complicanze respiratorie, uguale risultato oncologico.
Italia, 2005	30	29	RGLS: uguale risultato oncologico a breve e lungo termine, minor perdita di sangue, più rapida rialimentazione, minor degenza.
Giappone, 2005	14	14	RGLS: uguale numero di linfonodi extraperigastrici asportati, minor produzione di proteine infiammatorie, minor dolore, uguali complicanze.

segue

Corea, 2009	82	82	RGLS: minore qualità di vita a 3 mesi.		
Corea (fase III), 2010	179	161	RGLS: uguale morbilità e mortalità (studi clinici in corso).		
Meta-analisi					
Giappone, 2006 (4 prospettici randomizzati e 12 retrospettivi)	800	811	RGLS: più lunga, minor morbilità, più breve ileo post-operatorio, minor dolore, minor degenza.		
Australia, 2008 (4 prospettici)	82	80	RGLS: più lungo, minor perdita di sangue, minor numero di linfonodi asportati.		
Cina, 2009 (6 prospettici)	310	319	RGLS: scarsi benefici nella riduzione di perdita di sangue e dolore post- operatorio, ma più lunga durata e minor numero di linfonodi asportati.		

La chirurgia laparoscopica dello stomaco è senz'altro un intervento complesso che richiede un'ampia curva d'apprendimento. I tempi operatori riportati variano tra 90 e 360 minuti, ovviamente i tempi più lunghi si osservano in caso di chirurghi meno esperti e la durata della degenza varia da 3 a 7 giorni, ma fino ad 1 solo giorno per i pazienti sottoposti a *wedge resection*. Il ritorno alla normale attività quotidiana varia ampiamente nei diversi studi tra 7 giorni a più di 1 mese nei casi soggetti a complicanze.

Sono stati condotti diversi studi comparativi sulla morbilità chirurgica nella gastrectomia laparoscopica rispetto a quella ad addome aperto. La maggior parte di essi hanno dimostrato un'incidenza uguale o minore di complicanze nel caso della RGL rispetto a quella *open*.

Anche nel caso di pazienti obesi, la morbilità e la durata dell'ospedalizzazione non sono risultati aumentati, nonostante il trattamento RGL negli obesi richieda un tempo operatorio più lungo rispetto ai non-obesi.

Sono stati condotti diversi studi sull'invasività della RGL rispetto alla gastrectomia *open*. Alcuni studi retrospettivi e prospettici di singoli Centri hanno indicato una più rapida ripresa della funzione intestinale dopo RGL. Altre ricerche hanno messo in evidenza che la RGL è caratterizzata da dolore post-operatorio decisamente minore rispetto

all'intervento laparotomico. Inoltre, anche nei pazienti anziani affetti da EGC, la RGL offre particolari vantaggi in termini di ripresa della funzione intestinale, numero di complicazioni e più breve ospedalizzazione. Ulteriori vantaggi a breve termine della RGL sono emersi da uno studio randomizzato, che ha dimostrato che la funzione respiratoria nel periodo post-operatorio era migliore dopo RGL, verosimilmente grazie ad un minor dolore post-operatorio (6-15). Tuttavia, vantaggi cospicui in termini di durata della degenza e ripresa della normale attività quotidiana sono stati negati da altri studi.

Comunque, il motivo principale dello scetticismo riguardante la RGL è rappresentato (come accennato sopra) dalla sensazione di molti chirurghi che tale procedura non permetta l'asportazione di un numero di linfonodi sovrapponibile a quello che si ottiene con tecnica *open*. Di fatto, i risultati degli studi, anche ad elevato livello di evidenza, che hanno preso in considerazione tale problematica, sono tuttora controversi.

Riguardo ai costi, studi caso-controllo hanno indicato che la RGL è un intervento più economico rispetto alla chirurgia convenzionale in virtù della più breve durata dell'ospedalizzazione (32).

Molti studi retrospettivi sono stati realizzati su un modesto numero di pazienti e con *follow-up* a breve termine, mentre ci sono pochi studi che hanno preso in considerazione i risultati a lungo termine della RGL. Solo uno studio prospettico randomizzato su tale tema è stato compiuto da Huscher et al. (13), che hanno riferito risultati post-operatori a 5 anni di un piccolo gruppo di pazienti sottoposti a RGL ed a gastroresezione *open*, rispettivamente. Questi ricercatori non hanno notato differenze significative nei due gruppi in termini di morbilità, mortalità, sopravvivenza globale o *disease free*.

In conclusione, la chirurgia gastrica laparoscopica per cancro è una alternativa percorribile rispetto a quella laparotomica, con un tasso di complicanze sovrapponibile ad essa e risultati eccellenti in mani esperte. Tuttavia, rispetto ad altri tipi di chirurgia quali la colecistectomia e la chirurgia anti-reflusso, in cui la durata del ricovero è drammaticamente ridotta, così come quella della convalescenza, nel caso della chirurgia gastrica laparoscopica non è risultato così evidente il vantaggio rispetto a quella *open*, quando non effettuata da *équipe* con la dovuta esperienza. Pertanto, tale tipo di interventi mini-invasivi sono da riservarsi solo a Centri con elevato flusso di pazienti, adeguato *expertise* chirurgico dell'intera *équipe* operatoria e dotazione di strumentazione laparoscopica adeguata.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- 1. Dubois F, Berthelot G, Levard H. Cholecystectomy by coelioscopy. *Presse Med 1989 May 13; 18(19):980-2*
- 2. Ohgami M, Otani Y, Kumai K, Kubota T, Kim YI, Kitajima M. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five years experience. *World J Surg 1999 Feb; 23(2):187-92*
- 3. Ohashi S. Laparoscopic intraluminal (intragastric) surgery for early gastric cancer. A new concept in laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 1995 Feb; 9(2):169-71
- 4. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc 1994 Apr; 4(2):146-8*
- 5. Goh PM, Alponat A, Mak K, Kum CK. Early international results of laparoscopic gastrectomies. *Surg Endosc 1997 Jun; 11(6):650-2*
- 6. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, Ryu SW, Lee HJ, Song KY. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 2010 Mar; 251(3):417-20
- 7. Chen XZ, Hu JK, Yang K, Wang L, Lu QC. Short-term evaluation of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for predictive early gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2009 Aug; 19(4):277-84*
- 8. Kim YW, Baik YH, Yun YH, Nam BH, Kim DH, Choi IJ, Bae JM. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2008 Nov; 248(5):721-7
- 9. Song KY, Hyung WJ, Kim HH, Han SU, Cho GS, Ryu SW, Lee HJ, Kim MC, Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Is gastrectomy mandatory for all residual or recurrent gastric cancer following endoscopic resection? A large-scale Korean multi-center study. *J Surg Oncol* 2008 Jul 1; 8(1):6-10
- 10. Memon MA, Khan S, Yunus RM, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc* 2008 Aug; 22(8):1781-9
- 11. Hosono S, Arimoto Y, Ohtani H, Kanamiya Y. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *World J Gastroenterol 2006 Dec 21*; 12(47):7676-83
- 12. Hayashi H, Ochiai T, Shimada H, Gunji Y. Prospective randomized study of open versus laparoscopy-assisted distal gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2005 Sep; 19(9):1172-6
- 13. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, Ponzano C. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy

- for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg 2005 Feb; 241(2):232-7*
- 14. Lee JH, Han HS, Lee JH. A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results. *Surg Endosc* 2005 Feb; 19(2):168-73
- 15. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. Surgery 2002 Jan; 131(1 suppl):S306-11
- 16. Jerby BL, Milsom JW. Role of laparoscopy in the staging of gastrointestinal cancer. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12(9):1353-60
- 17. Muntean V, Mihailov A, Iancu C, Toganel R, Fabian O, Domsa I, Muntean MV. Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009 Jun; 18(2):189-95
- 18. Muntean V, Oniu T, Lungoci C, Fabian O, Munteanu D, Molnar G, Bintintan V. Staging laparoscopy in digestive cancers. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009 Dec; 18(4):461-7
- 19. Shimada Y. JGCA (The Japan Gastric Cancer Association). Gastric cancer treatment guidelines. *Jpn J Clin Oncol 2004 Jan; 34(1):58*
- 20. Yasuda K, Shiraishi N, Suematsu T, Yamaguchi K, Adachi Y, Kitano S. Rate of detection of lymph node metastasis is correlated with the depth of submucosal invasion in early stage gastric carcinoma. *Cancer 1999 May 15; 85(10):2119-23*
- 21. Hyung WJ, Cheong JH, Kim J, Chen J, Choi SH, Noh SH. Application of minimally invasive treatment for early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2004 Mar 15; 85(4):181-5 discussion 186
- 22. Roviello F, Marrelli D, Morgagni P, de Manzoni G, Di Leo A, Vindigni C, Saragoni L, Tomezzoli A, Kurihara H, Italian Research Group for Gastric Cancer. Survival benefit of extended D2 lymphadenectomy in gastric cancer with involvement of second level lymph nodes: a longitudinal multicenter study. *Ann Surg Oncol 2002 Nov;* 9(9):894-900
- 23. Adachi Y, Mimori K, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Morbidity after D2 and D3 gastrectomy for node-positive gastric carcinoma. *J Am Coll Surg 1997 Mar; 184(3):240-4*
- 24. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, Taat CW et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet 1995 Mar 25; 345(8952):745-8*
- 25. Orsenigo E, Di Palo S, Tamburini A, Staudacher C. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: a monoinstitutional Western center experience. *Surg Endosc 2011 Jan;* 25(1):140-5

- 26. Reyes CD, Weber KJ, Gagner M, Divino CM. Laparoscopic vs open gastrectomy. A retrospective review. Surg Endosc 2001 Sep; 15(9):928-31
- 27. Varela JE, Hiyashi M, Nguyen T, Sabio A, Wilson SE, Nguyen NT. Comparison of laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. *Am J Surg 2006 Dec; 192(6):837-42*
- 28. Marrelli D, Pedrazzani C, Neri A, Corso G, De Stefano A, Pinto E, Roviello F. Complications after extended (D2) and superextended (D3) lymphadenectomy for gastric cancer: analysis of potential risk factors. *Ann Surg Oncol 2007 Jan; 14(1):25-33*
- 29. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol 2010 May*; 11(5):439-49
- 30. Azagra JS, Goergen M, De Simone P, Ibañez-Aguirre J. Minimally invasive surgery for gastric cancer. *Surg Endosc 1999 Apr; 13(4):351-7*
- 31. Hwang SI, Kim HO, Yoo CH, Shin JH, Son BH. Laparoscopic-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Endosc* 2009 *Jun*; 23(6):1252-8
- 32. Adachi Y, Shiraishi N, Ikebe K, Aramaki M, Bandoh T, Kitano S. Evaluation of the cost for laparoscopic-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Endosc* 2001 Sep; 15(9):932-6
- 33. Glantzounis G, Ziogas D, Baltogiannis G. Open versus laparoscopic versus robotic gastrectomy for cancer: need for comparative-effectiveness quality. Surg Endosc 2010 Jun; 24(6):1510-2
- 34. Kawamura H, Homma S, Yokota R, Yokota K, Watarai H, Hagiwara M, Sato M, Noguchi K, Ueki S, Kondo Y. Inspection of safety and accuracy of D2 lymph node dissection in laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *World J Surg 2008 Nov; 32(11):2366-70*

#### 10.0 STADIAZIONE TNM

## 10.1 VII edizione del TNM AJCC/UICC (2010)

### 10.2 Fattori prognostici

#### Premessa

Lo stadio del tumore al momento della diagnosi è il principale fattore prognostico ed è essenziale per stabilire la migliore strategia terapeutica.

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore gastrico è globalmente il 20% (Figura 1). Il 50% dei pazienti alla diagnosi presenta malattia avanzata, con interessamento dei linfonodi locoregionali nell'80%. In particolare, il numero dei linfonodi patologici è strettamente correlato con la sopravvivenza (1) (vedi cap. 9.0).

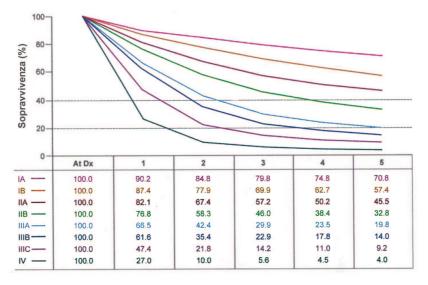


Figura 1 Sopravvivenza dei pazienti con tumore gastrico

Legenda: Dati di sopravvivenza osservati in 10.601 pazienti con diagnosi di tumore gastrico resecato negli anni 1991-2000; "SEER 1973-2005: Surveillance Epidemiology and End Results" US National Institute of Health, www.cancer.gov. AJCC TNM V edizione

#### Cenni storici

Sono stati proposti molti sistemi di stadiazione per il tumore dello stomaco: la prima classificazione, basata su valutazioni esclusivamente cliniche, compare in letteratura nel 1966, pubblicata dall'*Union International Contre le Cancer* (UICC) (2). Successivamente, nel 1969 viene istituita una *Task Force on Stomach Cancer*, nell'ambito dell'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC), con il compito di redigere una nuova classificazione TNM basata sulla descrizione del tumore primitivo, sulla presenza di metastasi a livello dei linfonodi loco-regionali ed a distanza, trovando una correlazione con i parametri di *outcome* clinico (3,4).

Nello stesso periodo, in Giappone, la *Japanese Research Society for Gastric Cancer* (JRSGC) elaborava un ulteriore modello di stadiazione basato su dati clinici pre-operatori e sullo studio del reperto operatorio, valutando la profondità di penetrazione del tumore nella parete gastrica e la diffusione ai linfonodi loco-regionali.

Nel 1985, UICC e AJCC presentarono un sistema unificato di *staging* basato sul TNM (5,6).

## 10.1 VII edizione del TNM AJCC/UICC (2010)

Il sistema di stadiazione clinica attualmente più utilizzato è il TNM, creato dalla collaborazione di AJCC e UICC.

AJCC e UICC periodicamente modificano il TNM in base a nuove acquisizioni in campo clinico o biologico ed in base alla conoscenza di nuovi fattori prognostici. L'aggiornamento e la revisione continua rendono questo strumento il più utilizzato sistema di stadiazione.

L'ultima revisione del TNM è la VII, pubblicata a Gennaio 2010; nasce dall'evidenza che le conoscenze della biologia del tumore permettono di individuare fattori prognostici che sono complementari all'estensione anatomica del tumore ed integra l'uso di fattori non anatomici nella stadiazione del tumore, laddove ci sia una chiara evidenza scientifica (7).

Nella VII edizione del TNM vengono forniti nuovi strumenti per l'archiviazione elettronica dei dati pertinenti allo stadio del tumore nei registri di patologia, integrandoli con altri fattori prognostici e fattori predittivi di risposta.

Le task force dell'AJCC hanno utilizzato i dati di outcome presenti negli archivi elettronici del National Cancer Data Base (NCDB) e del National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), definendo i fattori prognostici non anatomici in due categorie: quelli necessari a definire lo stadio e quelli critici per definire il trattamento.

L'uso di fattori prognostici non anatomici è stato inserito nella definizione dello stadio (denominato "stadio anatomico/gruppi prognostici"), ma non interferisce in alcun modo nel definire la classificazione TNM.

Il sistema TNM codifica l'estensione del tumore primario (T), l'interessamento dei linfonodi loco-regionali (N) e la presenza di metastasi a distanza (M) e fornisce, sulla base di questi parametri anatomici, la definizione dello stadio.

Lo stadio può essere definito in diversi momenti della malattia oncologica: si distinguono, infatti, una stadiazione clinica pretrattamento ed una stadiazione patologica post-trattamento.

Una *task force* dell'AJCC sta elaborando il parametro "risposta al trattamento" come un fattore prognostico, che permetterà di standardizzare la registrazione dello stadio (pre-trattamento e post-trattamento), permettendo sulla base di queste informazioni di derivare la "risposta alla terapia". Sulla base di questi fattori verrà implementato il sistema di raccolta dati del *Collaborative Stage Data Collection System* (CS) nel 2011.

La classificazione clinica <u>pre-trattamento</u>, indicata come cTNM, si basa sugli elementi che possono essere valutati prima della chirurgia attraverso l'esame obiettivo, gli esami strumentali di *imaging*, l'endoscopia, le biopsie e gli esami di laboratorio.

La classificazione patologica è indicata come pTNM ed è basata sui dati ottenuti dopo l'intervento chirurgico e l'esame istologico del reperto patologico asportato.

Inoltre, lo stadio può essere determinato dopo trattamento chemioterapico o radioterapico neoadiuvante o con intento radicale, al momento della recidiva della malattia o in sede autoptica.

La classificazione <u>post-trattamento</u> è indicata come yTNM e documenta l'estensione della malattia valutata durante o dopo un trattamento neoadiuvante multimodale chemioterapico e radioterapico o quando la chemioterapia o la radioterapia sono trattamenti primari senza resezione chirurgica, pertanto, non indica l'estensione del tumore prima del trattamento multimodale. E' invece utile per guidare l'ulteriore scelta terapeutica o chirurgica.

E' importante sottolineare che quando un paziente riceve un trattamento pre-chirurgico ed ottiene uno stadio post-terapia yc o ypTNM, lo stadio che deve essere considerato per il programma di sorveglianza o per confrontare casistiche diverse è sempre lo stadio clinico precedente il trattamento.

Inoltre, sono stati definiti nella VII edizione del TNM anche altri due tipi di classificazione dello stadio:

- la classificazione <u>autoptica</u>, che è definita aTNM ed è utilizzata per la stadiazione delle neoplasie identificate *post-mortem*. Il suffisso m indica la presenza di tumori primari multipli in un singolo sito ed è indicato in parentesi pT(m)NM.
- La classificazione <u>re-treatment</u>, che utilizza il prefisso rTNM, viene impiegata per indicare un tumore recidivato dopo un intervallo libero da malattia e non modifica la classificazione originaria clinica o patologica del tumore (8).

### Classificazione clinica

L'esatta definizione dei parametri TNM in fase pre-chirurgica, cTNM, è di grande importanza ai fini della programmazione terapeutica.

L'utilizzo dell'ecoendoscopia, della tomografia computerizzata (TC), l'esame integrato tomografia ad emissione di positroni (PET) con la tomografia computerizzata (PET/TC), la risonanza magnetica nucleare (RM) e la laparoscopia esplorativa permettono una stadiazione anatomica pre-operatoria molto accurata del tumore dello stomaco (9-11).

La TC è l'esame più utilizzato nella stadiazione pre-operatoria. Nella definizione del parametro T, ha un'accuratezza diagnostica compresa tra il 43% e l'82%.

L'utilizzo della PET non è indicato di *routine*, poiché gli istotipi diffusi e mucinosi, molto frequenti nella sede gastrica, hanno un basso *uptake* del tracciante radioattivo (10).

Rispetto alla TC, la PET ha inoltre una minore sensibilità nella individuazione di linfonodi loco-regionali patologici (56% vs 78%), anche se presenta una maggiore specificità (92% vs 62%) (11).

L'utilizzo di tecniche PET/TC combinate permette un'accuratezza nella diagnosi maggiore rispetto alle due tecniche eseguite singolarmente: 68% con la PET/TC, 47% con la PET e 53% con la TC (12-15).

L'eco-endoscopia è l'esame di elezione per la determinazione dell'infiltrazione del tumore nella parete gastrica (T) (16).

L'accuratezza diagnostica per la definizione del parametro T è compresa tra il 65% ed il 92% e tra il 50% ed il 95% per il parametro N; la tecnica è operatore dipendente. La definizione dei linfonodi a distanza non è ottimale (17).

La laparoscopia esplorativa può permettere la visualizzazione di metastasi occulte. Questo approccio può essere particolarmente utile per individuare una diffusione peritoneale in pazienti candidati all'intervento di resezione con intento radicale. In uno studio condotto al *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, 657 pazienti candidati ad intervento radicale sono stati sottoposti a laparoscopia pre-operatoria. Nel 31% dei pazienti sono state diagnosticate metastasi a distanza (18). L'analisi citogenetica del liquido peritoneale può migliorare la stadiazione, permettendo di identificare metastasi peritoneali occulte (19).

### Classificazione patologica

La classificazione patologica si basa sui dati clinici integrati con quelli ottenuti durante e dopo la chirurgia e l'analisi del reperto operatorio. Nella VII edizione del TNM, i tumori che insorgono a livello della giunzione gastroesofagea o che insorgono a livello dello stomaco ad una distanza < 5 cm dalla giunzione gastroesofagea o che la coinvolgono sono classificati utilizzando il sistema TNM dell'adenocarcinoma dell'esofago.

#### Parametro T

Lo spessore dell'invasione della parete gastrica da parte del tumore (T) viene distinto in T1a, se invade la lamina propria o la *muscularis mucosae* ed in T1b, se invade la sottomucosa; T2 indica l'invasione della *muscularis* propria e T3 l'invasione del tessuto connettivo sottosieroso, senza invasione delle strutture adiacenti o della sierosa (peritoneo viscerale); il tumore T4 penetra la sierosa (T4a) o invade le strutture adiacenti (T4b). Queste categorie sono state così aggiornate nell'ultima classificazione TNM dell'AJCC per omogeneità con le altre neoplasie gastrointestinali.

La definizione patologica del tumore primitivo (pT) richiede l'asportazione del tumore (Tabella 1).

**Tabella 1 Parametro T: tumore primitivo** 

TX		il tumore primario non può essere valutato.
<b>T</b> 0		non evidenza di tumore primario.
<b>T</b> 1		tumore che invade la lamina propria, la <i>muscularis mucosae</i> o la sottomucosa;
	T1a:	tumore che invade la lamina propria o la <i>muscularis mucosae</i> ;
	<b>T</b> 1b:	tumore che invade la sottomucosa.
T2		tumore che invade la muscolare propria.
<b>T</b> 3		tumore che invade la sottosierosa.
T4		tumore che perfora la sierosa o invade le strutture adiacenti;
	<b>T</b> 4a:	tumore che perfora la sierosa;
	<b>T</b> 4b:	tumore che invade le strutture adiacenti.

I tumori che si estendono al legamento gastrocolico o gastroduodenale od all'omento, senza perforazione del peritoneo viscerale, sono classificati pT3.

Se è presente perforazione del peritoneo viscerale, il tumore deve essere classificato come pT4. Inoltre, è necessaria la conferma microscopica di invasione di strutture adiacenti come milza, colon trasverso, fegato, diaframma, pancreas, parete addominale, surrene, rene, intestino tenue e retroperitoneo per classificare il tumore T4b.

#### Parametro N

La classificazione N tiene conto della valutazione dei linfonodi regionali; prevede la loro rimozione e l'esame istologico di tutti i linfonodi asportati indicando il numero dei linfonodi infiltrati dal tumore.

Un'adeguata dissezione linfonodale di queste stazioni loco-regionali è importante per assicurare l'appropriata classificazione del pN. Sebbene venga consigliata la rimozione di almeno 16 linfonodi, un

pN0 viene assegnato sulla base del numero attuale di linfonodi valutati all'esame microscopico.

I linfonodi regionali sono definiti dai linfonodi perigastrici che si localizzano lungo la piccola e grande curva.

Le aree di drenaggio linfatico regionale vengono così classificate:

- a) stazioni linfonodali della grande curva dello stomaco: linfonodi della grande curva, grande omento, paracardiali sin, gastroepiploici, sottopilorici, pancreatico duodenali;
- b) stazioni linfonodali dell'area pancreatica e splenica: linfonodi pancreaticolienali, peripancreatici, splenici;
- c) stazioni linfonodali della piccola curva dello stomaco: piccola curva, piccolo omento, arteria gastrica di sinistra, cardioesofagei, arteria epatica comune, tripode celiaco, epatoduodenali.

Le aree di drenaggio linfatico a distanza vengono così classificate:

d) gruppo linfonodale a distanza: linfonodi retropancreatici, paraaortici, portali, retroperitoneali, mesenterici.

Il pN1 richiede la conferma microscopica di metastasi in 1 o 2 linfonodi perigastrici.

Il pN2 richiede la conferma microscopica di metastasi in 3-6 linfonodi loco-regionali.

Il pN3 richiede la presenza di almeno 7 linfonodi loco-regionali infiltrati. Questa categoria, nell'ultima revisione del TNM, è stata suddivisa in due sottocategorie: pN3a, se sono presenti da 7 a 15 linfonodi infiltrati e pN3b se sono infiltrati più di 15 linfonodi loco-regionali (Tabella 2).

Tabella 2 Parametro N: linfonodi regionali

NX	i linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	nessuna metastasi nei linfonodi regionali
<b>N</b> 1	metastasi in 1 o 2 linfonodi regionali
N2	metastasi in 3-6 linfonodi regionali
N3	metastasi in 7 o più linfonodi regionali
	N3a: metastasi in 7-15 linfonodi regionali
	N3b: metastasi in 16 o più linfonodi regionali

#### Parametro M

La classificazione M indica la presenza di siti metastatici e le metastasi vanno confermate istologicamente. La distribuzione più frequente dei siti metastatici è quella epatica, peritoneale e linfonodale a distanza. Le localizzazioni polmonari e cerebrali sono meno frequenti. La citologia peritoneale positiva indica la presenza di malattia metastatica.

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

La nuova edizione del TNM abolisce la categoria Mx, che non è considerata appropriata, poiché la valutazione di eventuali siti metastatici può essere eseguita con l'esame obiettivo. L'utilizzo del parametro Mx comporta l'esclusione dalla stadiazione (Tabella 3).

Tabella 3 Parametro M: metastasi a distanza

MX	Tale categoria viene abolita in quanto non è considerata appropriata, poiché la valutazione delle metastasi può essere eseguita con l'esame obiettivo.	
<b>M</b> 0	Non metastasi a distanza.	
<b>M</b> 1	Presenza di metastasi a distanza comprese la diffusione peritoneale, la citologia peritoneale positiva e l'infiltrazione dell'omento, se non in contiguità con il tumore primitivo.	

#### Parametro R

Il parametro R identifica l'assenza o la presenza di tumore residuo dopo il trattamento chirurgico. In alcuni casi trattati con chirurgia e/o terapia neoadiuvante, è possibile che vi sia tumore residuo nel sito primario a causa della resezione incompleta o per una malattia localmente estesa oltre le possibilità di resezione chirurgica.

In dettaglio, R0 indica l'assenza di tumore residuo; R1 la presenza di residuo tumorale microscopico e R2 la presenza di residuo tumorale macroscopico. Soltanto R0 corrisponde ad una resezione curativa e la prognosi è da considerarsi sfavorevole per le altre due categorie R1-R2 (20,21).

# 10.2 Fattori prognostici

Sotto il profilo prognostico, la profondità dell'invasione tumorale nella parete gastrica (T) correla con una peggiore sopravvivenza (22), mentre l'infiltrazione dei linfonodi regionali rimane il fattore prognostico più rilevante (23-28). Per i pazienti sottoposti a resezione chirurgica completa, altri fattori prognostici come la sede anatomica ed il *grading* non sono ancora completamente validati (29,30). Infatti, la prognosi per il tumore gastrico prossimale è meno favorevole del distale (31). La razza asiatica, il sesso femminile e la giovane età sono predittivi di un miglior *outcome*, mentre alti livelli pre-operatori di CEA e CA 19.9 sono associati ad una peggiore prognosi (32).

Questo sistema di stadiazione si applica solo ai carcinomi gastrici, mentre linfomi, sarcomi e carcinoidi (tumori neuroendocrini ben differenziati) sono esclusi.

In sintesi, le principali novità del TNM VII versione del 2010 rispetto alla VI versione del 2002 riguardano i seguenti aspetti:

- i tumori che insorgono a livello della giunzione gastroesofagea od a livello dello stomaco ad una distanza < 5 cm dalla giunzione gastroesofagea e che la coinvolgono sono stadiati utilizzando il sistema TNM dell'adenocarcinoma dell'esofago. Questa modifica ha un impatto importante per quanto riguarda i futuri studi clinici nel carcinoma gastrico, poiché tumori che presentano queste caratteristiche non potranno più essere arruolati.
- Le categorie T sono state modificate al fine di renderle omogenee con le categorie T dell'esofago e del piccolo e grande intestino. Per tale ragione, le lesioni T1 sono state suddivise in T1a e T1b. La categoria T2 è definita come la presenza di un tumore che invade la muscolare propria, T3 è definito come un tumore che invade il tessuto connettivo sottosieroso, mentre T4 è un tumore che invade la sierosa (peritoneo viscerale) o le strutture adiacenti.
- Anche le categorie N sono state modificate. Viene considerato il numero di linfonodi infiltrati. La categoria N1 comprende i pazienti con 1 o 2 linfonodi infiltrati, N2 pazienti con 3-6 linfonodi infiltrati ed N3 con 7 o più linfonodi infiltrati.
- La citologia peritoneale positiva viene classificata come M1.
- Sulla base di queste novità, anche il raggruppamento in stadi è stato modificato (Tabella 4).

Tabella 4 Raggruppamento in stadi TNM

Stadio 0	Tis N0 M0
Stadio IA	T1 N0 M0
Stadio IB	T2 N0 M0
	T1 N1 M0
Stadio IIA	T3 N0 M0
	T2 N1 M0
	T1 N2 M0
Stadio IIB	T4a N0 M0
	T3 N1 M0
	T2 N2 M0
	T1 N3 M0
Stadio IIIA	T4a N1 M0
	T3 N2 M0
	T2 N3 M0
Stadio IIIB	T4b N0-1 M0
	T4a N2 M0
	T3 N3 M0
Stadio IIIC	T4a N3 M0
	T4b N2-3 M0
Stadio IV	ogni T ogni N M1

#### BIBLIOGRAFIA

- 1. Parkin MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005: 55:74-108
- 2. Kennedy BJ. Staging of gastric cancer. In "Gastric Cancer", Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E eds, Springer Verlag Tokyo, pp 102, 1993
- 3. Kennedy BJ. TNM classification for stomach cancer. *Cancer 1970;* 26:971-983
- 4. American Joint Committee on Cancer: Stomach cancer. *Manual for staging cancer. Lippincott, Philadelphia, pp 71, 1977*
- 5. Kennedy BJ. Evaluation of the international gastric cancer staging classification. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:8-10

- 6. Kennedy BJ. The unified international gastric cancer staging classification system. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:11-13
- 7. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7<sup>th</sup> edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1471-1474
- 8. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC cancer staging manual (7<sup>th</sup> ed). *New York, ny: Springer; 2010*
- 9. Abdalla EK, Pisters PW. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31:513-529
- 10. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25:2107-2116
- 11. Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. Semin Oncol 2004; 31:530-541
- 12. Stahl A, Ott K, Weber WA, Becker K, Link T, Siewert JR. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:288-295
- 13. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, Noh SH. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103:2383-2390
- 14. 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; 35:449-455
- 15. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, Hyung WJ, Park MS, Choi JY, Kim TS, Lee JD, Noh SH, Kim KW. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2006; 26:143-156
- 16. Matsumoto Y, Yanai H, Tokiyama H, Nishiaki M, Higaki S, Okita K. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2000; 35:326-331
- 17. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol 2006; 12:43-47*
- Sarela Al, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. Am J Surg 2006; 191:134-138
- Bentrem D, Wulton A, Mazumdar M, Brennan M, Coit D. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(5):347-53
- 20. Cho BC, Jeung HC, Choi HU et al. Prognostic impact of resection margin involvement after extended (D2/D3) gastrectomy for advanced gastric cancer: a 15-year experience at a single insitute. *J Surg Oncol* 2007; 95(6):461-8

- 21. Biondi A, Persiani R, Cananzi F et al. R0 resection in the treatment of gastric cancer: room for improvement. *World J Gastroenterol* 2010; 16(27):3358-70
- 22. Fotia G, Marrelli D, De Stefano A, Pinto E, Roviello F. Factors influencing outcome in gastric cancer involving muscularis and subserosal layer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(9):930-4
- 23. Abbas SM, Booth MW. Correlation between the current TNM staging and long-term survival after curative D1 lymphadenectomy for stomach cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390(4):294-9
- 24. An JY, Baik YH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Ann Surg* 2007; 246:749-753
- 25. Baxter NN, Tuttle TM. Inadequacy of lymphnode staging in gastric cancer patients: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(12):981-7
- 26. de Gara CJ, Hanson J, Hamilton S. A population-based study of tumornode relationship, resection margins and surgeon volume on gastric cancer survival. *Am J Surg* 2003; 186(1):23-7
- 27. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg 2000; 232:362-371*
- 28. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7114-24
- 29. Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg* 2003; 237(6):828-35
- 30. Nakaura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M et al. Importance of lymph vessels in gastric cancer: a prognostic indicators in general and a predictor for lymph node metastasis in yearly stage cancer. *J Clin Pathol* 2006; 59(1):77-82
- 31. Talamonti MS, Kim SP, Yao KA, Wayne JD, Feinglass J, Bennett CL, Rao S. Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: the importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery* 2003; 134(4):720-7
- 32. Al-Refaie WB, Tseng JF, Gay G, Patel-Parekh L, Mansfield PF, Pisters PWP, Yao J, Feig BW. The impact of ethnicity on the presentation and prognosis of patients with gastric adenocarcinoma. Results from the National Cancer Data Base. *Cancer 2008; 113(3):461-9*

### 11.0 CHIRURGIA

- 11.1 Early Gastric Cancer
- 11.2 Carcinoma gastrico avanzato
- 11.3 Gastrectomia laparoscopica
- 11.4 Chemio Ipertermia Intra Peritoneale (CIIP)
- 11.5 Definizione complicanze e pazienti a rischio

### 11.1 Early Gastric Cancer

L'Early Gastric Cancer (EGC) è, per definizione, il carcinoma gastrico confinato alla mucosa o alla sottomucosa indipendentemente dalla presenza od assenza di metastasi linfonodali.

Secondo una recente revisione sistematica (1) di 45 studi (circa 12.000 pazienti), l'EGC confinato alla mucosa ha una prevalenza di metastasi linfonodali del 3.2% (valore mediano) e quello infiltrante la sottomucosa del 19.2% (valore mediano). Nell'esperienza di Gotoda et al. (2), il grado d'infiltrazione della sottomucosa ha molta importanza nel condizionare la presenza di metastasi linfonodali: mentre solo l'8.8% dei tumori della sottomucosa di grado 1 (SM1), cioè con infiltrazione < 500 µm dalla *muscularis mucosae*, presentava metastasi linfonodali, la percentuale saliva al 23.7% nei tumori sottomucosi di grado 2 (SM2), cioè con infiltrazione > 500 µm dalla *muscularis mucosae*.

Le metastasi al II livello sono abbastanza rare: 0.4% nei tumori solo mucosi e 4.9% in quelli coinvolgenti la sottomucosa.

La diagnosi e la terapia dell'EGC ha subito un'evoluzione nell'ultima decade in seguito ad un miglioramento delle tecniche diagnostiche e all'adozione di nuove strategie terapeutiche. Questo è avvenuto soprattutto nei Paesi Orientali, dove il 70% di tutti i tumori gastrici diagnosticati si presenta come EGC, grazie all'esistenza di programmi di *screening* di massa, mentre nell'emisfero occidentale gli EGC costituiscono soltanto circa il 15% di tutti casi.

La presenza di metastasi linfonodali costituisce il più importante fattore prognostico per la sopravvivenza ed in genere determina l'opzione tra la tradizionale chirurgia radicale e quella limitata e confinata all'organo, quali la resezione mucosa endoscopica (EMR), la dissezione sottomucosa endoscopica (ESD) e la wedge resection

laparoscopica (vedi sottocap. 8.2). Peraltro, anche con la chirurgia tradizionale si osservano recidive per lo più linfonodali ed epatiche nell'8% dei pazienti linfonodo-positivi ed in misura proporzionale al numero di linfonodi compromessi.

EMR e ESD rappresentano il trattamento standard in Giappone, mentre in Italia questo approccio è ancora sporadico per la relativa rarità della malattia, che ostacola l'acquisizione di procedure conservative peraltro tecnicamente assai sofisticate.

E' noto che, per una serie di problematiche tecniche, la diagnostica per immagini presenta notevoli limiti di definizione dello stato linfonodale: l'ecografia endoscopica nei tumori gastroesofagei ha una sensibilità del 59.5-97.2% ed una specificità del 40-100%, la tomografia assiale computerizzata ha sensibilità e specificità dell'84% e la PET ha un'ottima specificità (90-97%), ma bassa sensibilità (34-64.6%).

La pianificazione della terapia chirurgica in funzione dello stato linfonodale è gia stata illustrata nei capitoli 8 e 9 e si basa sostanzialmente sulla probabilità di riscontrare metastasi linfonodali in base ad alcune caratteristiche morfologiche del tumore primitivo, definite all'esame endoscopico e bioptico.

Un'analisi italiana su 652 casi conclude che la linfoadenectomia dovrebbe comprendere almeno 15 linfonodi, poiché con linfoadenectomie più limitate si sono osservate più recidive (3).

Questi criteri possono apparire eccessivamente restrittivi e quindi responsabili di un ricorso eccessivo alla chirurgia radicale. In questa ottica sono utili sia i risultati di Gotoda et al. (4), che correlano la prevalenza di metastasi linfonodali con le caratteristiche tumorali (Tabella 1), sia i suggerimenti di una recentissima revisione sistematica (1), che ha identificato i fattori di rischio per metastasi linfonodali nei pazienti con tumori mucosi e sottomucosi.

Tabella 1 EGC e rischio di metastasi linfonodali

Parametri	Prevale N+	enza (%)	95% IC
EGC mucoso, differenziato, non invasione linfovascolare, < 3 cm di diametro.	0/1.230	(0)	0-0,3
EGC mucoso, differenziato, senza invasione linfovascolare, non ulcerato di qualunque dimensione.	0/929	(0)	0-0,4
EGC mucoso, indifferenziato, senza invasione linfovascolare, senza ulcerazione, < 2 cm di diametro.	0/141	(0)	0-2,6
EGC sottomucoso (SM1), differenziato, senza invasione linfovascolare, < 3 cm di diametro.	0/145	(0)	0-2,5

Nel caso di pazienti con tumori mucosi, tali fattori sono: età < 57 anni, sede mediogastrica, grandi dimensioni, varietà "macroscopicamente depressa", presenza di ulcerazioni, istotipo "diffuso" sec. Lauren, invasione tumorale dei linfatici, indice dell'antigene nucleare di proliferazione cellulare (PCNA) > 25% ed espressione della metalloproteinasi-9 di matrice (MMP-9).

Nel caso di pazienti con tumori estesi alla sottomucosa, i fattori di rischio sono: sesso femminile, localizzazione allo stomaco distale, grandi dimensioni, tumori indifferenziati, infiltrazione profonda della sottomucosa, invasione linfatica o venosa, alta vascolarizzazione della sottomucosa, indice dell'antigene nucleare di proliferazione cellulare > 25%, tumori con fenotipo mucinoso e tumori che esprimono il fattore di crescita endoteliale vascolare.

Se è stato eseguito un intervento limitato, occorre prestare la massima cura alla preparazione e valutazione del campione istologico e, qualora risultino violati i criteri che hanno portato alla procedura conservativa, è d'obbligo reintervenire con un intervento più radicale. In pratica, occorre orientare il pezzo asportato fissandolo con aghetti su un supporto adeguato e lasciando il lato sottomucoso a contatto del piatto di gomma o di legno. Dopo la fissazione si eseguono sezioni seriate ad intervalli di 2 mm, parallele al piano che comprende il

margine di resezione più vicino in modo da esaminare i margini laterali e verticali. Il report finale deve specificare la profondità dell'invasione tumorale, il grado di differenziazione, l'interessamento linfatico o vascolare, le dimensioni, l'istotipo e l'aspetto macroscopico. Ampie casistiche giapponesi (5) hanno riportato una sopravvivenza cancer-specific a 5 anni pari al 99% nei pazienti con tumori della mucosa e del 96% in quelli con tumori della sottomucosa con il trattamento endoscopico, ma alcune recenti revisioni (4.6) hanno evidenziato su 2.312 casi una prevalenza di recidive dopo resezione mucosa endoscopica del 11.2%. Recentemente, Gotoda et al. (7) hanno riportato che la sopravvivenza a distanza con intervento di mucosectomia endoscopica è analoga a quella dell'intervento di resezione se si rispettano i criteri di rischio nullo per metastasi linfonodali, quali istologia di tipo intestinale, assenza di infiltrazione linfatica e vascolare, tumore intramucoso di qualunque grandezza in assenza di ulcerazione o < 3 mm, se in presenza di ulcerazione o di piccolo carcinoma invasivo della sottomucosa (SM1) < 30 mm, e presenza di margini di resezione orizzontale e verticale non infiltrati. Sulla base dell'esame istopatologico definitivo del pezzo asportato, in presenza di margine infiltrato o di fattori di rischio per metastasi linfonodali si impone una radicalizzazione chirurgica. Questa, secondo una recente esperienza (8), ha dimostrato la presenza di residuo neoplastico o di metastasi linfonodali rispettivamente nel 50% e 6% dei casi rioperati. Inoltre, è d'obbligo una stretta osservanza endoscopica nonché un attento follow-up in considerazione di un potenziale aumentato rischio di tumori metacroni, anche extragastrici, come riportato in letteratura (9).

La chirurgia tradizionale dà ottimi risultati sotto il profilo oncologico, con sopravvivenza a 5 anni dell'83%, valore sovrapponibile a quello della popolazione italiana paragonabile per età e sesso (10). Peraltro, anche la chirurgia tradizionale non è esente dal rischio d'infiltrazione del margine di sezione che, da quanto rilevato in un'ampia casistica multicentrica italiana, si riscontra nell'1.6% dei casi (10). Negli 11 casi non rioperati riportati in questa serie, la sopravvivenza a 5 ed a 8 anni è stata rispettivamente del 100% e del 86% e questo suggerisce che l'indicazione al reintervento chirurgico deve esser molto prudente, soprattutto se il margine infiltrato è duodenale od esofageo.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- Kwee RM, Kwee TC. Predicting lymph node status in early gastric cancer. Gastric Cancer 2006; 11:134-148
- 2. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T et al. Incidence of lymph node metastases from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3:219-225
- 3. Roviello F, Rossi S, Marrelli D, Pedrazzani C, Corso G, Vindigni C, Morgagni P, Saragoni L, de Manzoni G, Tomezzoli A. Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *J Surg Oncol 2006 Sep 15*; 94(4):275-80
- 4. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10:1-11
- 5. Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature. *Cancer* 1993; 72:3174-3178
- 6. Tanabe S, Koizumi W, Mitomi H, Nakai H, Murakami S, Nagaba S et al. Clinical outcome of endoscopic aspiration mucosectomy for early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:708-713
- 7. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, Seewald S, Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg 2010*; 97:868-871
- 8. Oda I, Gotoda T, Sasako M, Sano T, Katai H, Fukagawa T, Shimoda T, Emura F, Saito D. Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Br J Surg* 2008; 95(12):1495-500
- 9. Bozzetti F, Bonfanti G, Mariani L et al. Early Gastric cancer: unrecognized indicator of multiple malignancies. *World J Surg 2000;* 24:583-587
- 10. Morgagni P, Garcea D, Marrelli D, De Manzoni G et al. Does resection line involvement affect prognosis in early gastric cancer patients? An Italian multicentric study. *World J Surg 2006; 30:585-89*

## 11.2 Carcinoma gastrico avanzato

Nel carcinoma gastrico avanzato (CGA), definendosi così il tumore che sconfina nella parete gastrica al di là della sottomucosa, la problematica chirurgica comprende due aspetti: estensione della resezione sul viscere ed estensione della linfoadenectomia.

Il volume di resezione gastrica dipende dalla sede/estensione del tumore e dal punto di vista pratico si distinguono sostanzialmente tre possibilità: tumori della metà (o 2/3) distali dello stomaco, tumori che interessano anche (o solo) il III prossimale e tumori circoscritti sottocardiali

Anche se la recente classificazione TNM include i tumori della regione cardiale tra quelli di pertinenza esofagea, si ritiene che i tumori immediatamente sottocardiali debbano esser discussi in questa sede per una serie di motivi. Innanzitutto, la nuova impostazione del TNM non ha riscosso un consenso unanime, specialmente per quanto concerne le lesioni a sede sottocardiale, ed in secondo luogo una rigida accettazione di questa classificazione imporrebbe una revisione critica di tutti quei recenti RCT di terapia neoadiuvante ed adiuvante nei quali adenocarcinomi dello stomaco (propriamente detti) e del cardias venivano considerati insieme senza alcun tentativo di stratificazione per sede o di analisi separata. Infine, molti chirurghi addominali sarebbero sorpresi di non veder trattato il tumore subcardiale tra quelli gastrici, poiché la maggior parte di questi interventi viene eseguita per via addominale e solo il momento ricostruttivo si estende al mediastino.

L'estensione della linfoadenectomia è in parte indipendente dalla sede del tumore, perché i risultati di molti studi fanno riferimento solo al numero di linfonodi asportati od alla loro localizzazione distinguendo linfonodi perigastrici e quelli intorno ai vasi principali (asse celiaco, origine dell'arteria e vena gastrica, arteria gastroepatica ed epatica comune e vena porta) ed anche perché qualunque tipo di linfoadenectomia (estesa o limitata) può esser eseguita indipendentemente dal tipo di gastrectomia.

#### Volume di resezione nei tumori T2-T3

Carcinoma della metà o (2/3) distale dello stomaco

Due protocolli controllati randomizzati (RCT) (1,2) hanno specificatamente affrontato il quesito se una gastrectomia totale di

principio sia vantaggiosa o meno rispetto ad una gastrectomia subtotale in termini oncologici.

Il primo studio (1), eseguito dall'Association Francaise pour la Recherche en Chirurgie, ha valutato l'impatto dei due tipi di resezione (gastroresezione subtotale verso gastrectomia totale) nei tumori antrali ed ha riportato un'analoga sopravvivenza a 5 anni. Il secondo studio, condotto in Italia (2), ha esteso l'indicazione della gastrectomia subtotale. Infatti, partendo dal presupposto che la propagazione intramurale prossimale del tumore di regola non supera i 6 cm dal limite macroscopicamente apprezzabile della lesione, si sono considerati eleggibili per la randomizzazione tra i due interventi tutti i pazienti per i quali la distanza tra margine prossimale del tumore e cardias, valutata intra-operatoriamente, fosse > 6 cm. In questa serie di pazienti con lesioni della metà distale (e talora dei 2/3 distali) dello stomaco, la sopravvivenza globale a 5 anni era sovrapponibile tra i due tipi di intervento e precisamente è risultata del 65.3% per la gastrectomia subtotale e del 62.4% per la gastrectomia totale.

Un aspetto da non sottovalutare nei tumori di questa sede è la propagazione nel duodeno al di là dell'anello pilorico: generalmente, essa è confinata nei primi 2 cm di duodeno, ma per via sottomucosa o sottosierosa può raggiungere i 4 cm.

# Carcinoma del III prossimale (o di tutto il viscere)

Il trattamento di questa neoplasia, che coinvolge ampiamente la parte prossimale dello stomaco, non può essere che la gastrectomia totale, di necessità se tutto lo stomaco è interessato o, per scelta, se è coinvolto solo il III superiore. Infatti, la conservazione della parte distale di stomaco, quando anche tecnicamente possibile, comporta la confezione di un'anastomosi esofago-gastrica (resezione polare superiore o resezione esofagogastrica), che espone ad un inaccettabile rischio di reflusso esofageo.

La gastrectomia totale è seguita da anastomosi esofagodigiunale secondo Roux (più raramente con ricostruzione mediante ansa interposta) ed una recentissima revisione sistematica e meta-analisi della Cochrane (3) hanno dimostrato un vantaggio in termini di minor dumping syndrome, pirosi, migliore capacità di assunzione degli alimenti e miglior qualità di vita con il confezionamento di una pouch digiunale.

### Carcinoma sottocardiale

Rientrano in questa categoria i tumori cardiali del III tipo secondo Siewert, cioè "l'adenocarcinoma gastrico che è situato 2-5 cm sotto la giunzione esofagogastrica ed infiltra il cardias".

La problematica si pone sul livello di resezione prossimale, perché la neoplasia ha una tendenza alla propagazione intramurale nell'esofago. E' noto da 40 anni che, per esser sicuri di non aver un margine prossimale infiltrato, è opportuno mantenere una distanza di sicurezza di almeno 6 cm dal margine superiore della neoplasia. Con una *clearance* di 4.1-6 cm, esiste il 9% di rischio di margine positivo ed il rischio raddoppia se la *clearance* è di soli 2 cm.

Alcuni Autori giapponesi hanno suggerito che l'ampiezza della resezione prossimale debba esser modulata in base alle caratteristiche istopatologiche del tumore e, in pratica, per la forma "localizzata" basterebbero 2 cm, 2.5 cm per la varietà ben differenziata o Borrmann I-II, 4 cm per la varietà infiltrante e > 5 cm per la varietà scarsamente differenziata o Borrmann III-IV. Peraltro, un esame istologico estemporaneo è gravato da un 20% di risultati falsi negativi.

Se si considerano i tumori cardiali del III tipo di Siewert, l'intervento formalmente indicato è la gastrectomia totale allargata con resezione transiatale dell'esofago distale e solo per le forme molto circoscritte e non infiltranti o nei pazienti ad alto rischio si può eseguire una resezione limitata esofagogastrica per via addominale transiatale, seguita preferibilmente da ricostruzione con ansa interposta per ovviare al reflusso. Per le forme che infiltrano l'esofago per più di 1-2 cm, ma non si tratta più di tumori del III tipo, è invece necessario un approccio toracotomico destro.

# Estensione della dissezione linfonodale

Il problema dell'estensione della linfoadenectomia è stato, ed in parte ancora è, estremamente controverso per una serie di punti.

## 1. Ambiguità della terminologia

La classificazione dei linfonodi, sede di drenaggio dello stomaco, è eterogenea. La classificazione dei linfonodi per opera della *Japanese Research Society for Gastric Cancer* del 1981 è la più precisa ed analitica e fa riferimento al drenaggio linfatico in funzione della sede di origine del tumore nello stomaco, suddiviso in 3 parti: superiore,

media ed inferiore. Gli Autori giapponesi hanno inoltre classificato l'estensione della linfoadenectomia in D1, D2 e D3 in rapporto alle stazioni linfonodali asportate. Il TNM, invece, faceva riferimento nell'edizione del 1987 alla distanza tra linfonodi e neoplasia principale ed in quella successiva conglobava in un'unica classe i linfonodi regionali, ivi comprendendo quelli della piccola e grande curva, arteria gastrica sinistra, arteria epatica comune, epatoduodenali, splenici e dell'asse celiaco. Erano così compresi linfonodi che, secondo la classificazione giapponese, sono di 2° ed anche di 3° livello. Maggior enfasi si dà già nella edizione TNM del 2002 e soprattutto nell'ultima, del Gennaio 2010, al numero totale di linfonodi metastatici, categorizzato ora in 1-2, 3-6, 7-15, > 15 cioè N1, N2 e N3a e N3b, rispettivamente. La disparità delle classificazioni adottate nonché le modifiche occorse nel TNM hanno reso difficile ogni comparazione dei risultati relativi ai vantaggi della linfoadenectomia. Il problema del confronto tra le diverse casistiche è stato in qualche modo superato partendo dal presupposto che in una linfoadenectomia D1 viene asportato un numero di linfonodi variabile tra 15 e 18, mentre in una dissezione D2 ne vengono asportati mediamente tra 31 e 35 (4-6). Tali dati sono in accordo con precedenti osservazioni anatomiche (7), che hanno definito che il numero medio di linfonodi inclusi in una dissezione tipo D1 è 15, mentre la D2 conterrebbe almeno 27 linfonodi. In conclusione, alcuni Autori (8) tendono a distinguere una linfoadenectomia "standard", che deve comprendere almeno 15 linfonodi ed è quella che secondo il TNM consente una stadiazione adeguata (e che corrisponderebbe numericamente ad una D1), ed una linfoadenectomia "allargata", che comprende almeno 20-25 linfonodi, che meglio consente una diagnosi anche di N3 (secondo il TNM) e che nell'esperienza retrospettiva di molti Autori (giapponesi, italiani e tedeschi) è accompagnata ad una migliore sopravvivenza. Questo tipo di linfoadenectomia, che comprende i linfonodi perigastrici, quelli lungo i grandi vasi e lungo i primi centimetri dell'arteria splenica (la linfoadenectomia dell'ilo splenico e del peduncolo epatico è opzionale), viene anche definita, per evitare confusioni con la classificazione giapponese e l'inevitabile riferimento topografico, linfoadenectomia over-D1 (8).

# 2. Inconsistenza degli studi randomizzati

In letteratura, vi sono 8 studi randomizzati sull'estensione della linfoadenectomia (6,9-15). Tre studi (9,11,12) non possono esser

tenuti in considerazione, perché l'esiguità della casistica preclude l'attendibilità statistica dei risultati. Restano 2 studi europei (6,10), che confrontano D1 e D2 e 3 studi orientali che paragonano D1 verso D3 (13) e D2 verso D2 associata alla dissezione paraortica sinistra (PAND) (14) e D2 verso D4 (15). Gli studi europei hanno dimostrato che non vi è alcun beneficio ad estendere la linfoadenectomia oltre il primo livello e tutti hanno messo in evidenza un aumento della morbidità chirurgica. Tali studi randomizzati, per rappresentino il gold standard della ricerca clinica scientifica, sono penalizzati da: a) ridotta familiarità dei chirurghi occidentali con la linfoadenectomia estesa, che si è tradotta in un eccesso di morbilità post-operatoria, b) accuratezza limitata nel distinguere una D1 da una D2 con problemi di ridotta compliance (pazienti randomizzati per D2 che hanno eseguito una linfoadenectomia più limitata) e problemi di contaminazione (pazienti randomizzati per D1 che hanno subito una linfoadenectomia più estesa). Ne è conseguito che il confronto effettuato non è stato tra D1 e D2, ma sovente tra D1-D1.5 e D1.5-D2 e questo ha indebolito un'eventuale differenza attesa. Va peraltro considerato che un'analisi a 12 anni di uno studio olandese ha dimostrato una sopravvivenza significativamente migliore a vantaggio della linfoadenectomia D2 (23).

Lo studio di Wu et al. (13) ha confrontato D1 e D3: la D1 includeva la dissezione dei linfonodi perigastrici in stretta contiguità del tumore lungo la grande e piccola curva, mentre la D3 includeva i linfonodi lungo i vasi gastrici di sinistra, arteria epatica comune e splenica, i linfonodi del legamento epatoduodenale, dell'area retropancreatica ed intorno alla vena mesenterica superiore. La sopravvivenza a 5 anni era significativamente migliore per il braccio D3 (59.5%) contro il braccio D1 (53.6%), anche se il braccio D1 riceveva un trattamento che molti Autori occidentali giudicherebbero inferiore allo standard. Più interessante è lo studio di Sasako et al. (14), che ha confrontato la classica D2 giapponese con una D2 allargata ai linfonodi paraortici (PAND), partendo dal presupposto che nel carcinoma gastrico avanzato l'incidenza di metastasi microscopiche nella regione paraaortica è dell'ordine del 10-30%. La sopravvivenza a 5 anni era sovrapponibile, 69.2% nella D2 e 70.3% nella D2 più PAND. L'incidenza di N+ paraortici risultò particolarmente elevata nei tumori di grosse dimensioni, con grosse adenopatie e con interessamento dei linfonodi intorno all'arteria gastrica sinistra (N 7) (16).

Nello studio di Yonemura et al. (15), la sopravvivenza a 5 anni nel braccio D2 era 52.6% vs 55% nel braccio D4 (definendo così gli Autori asiatici la dissezione estesa alla stazione para-aortica), una differenza non risultata statisticamente significativa.

- 3. Contributo di studi non randomizzati pluriistituzionali
- a) Wanebo et al. (17) hanno condotto un'indagine retrospettiva per conto dell'*American College of Surgeons* su 3.804 pazienti sottoposti a gastrectomia curativa D0, D1 o D2: non vi era alcuna differenza nella sopravvivenza a 5 anni, che era compresa tra il 26% e il 35%, valore certamente molto basso in confronto a molte casistiche monoistituzionali.
- b) Siewert et al. (18) hanno rianalizzato retrospettivamente 1.182 pazienti in cui era stata eseguita una linfoadenectomia D1 oppure D2-D3, definita in base al numero di linfonodi < o ≥ 26. Globalmente, un vantaggio nella sopravvivenza a 5 anni è stato ottenuto soltanto con una D2-D3 nello stadio II (T1N2, T2N1, T3N0) (55.2% nei pazienti sottoposti a D2-D3 vs 26.8% in quelli trattati con D1) e nello stadio III A (T2N2, T3N1, T4N0) (38.4% per la D2-D3 vs 25.3% per la D1).

In realtà, il tentativo di confronto tra le due procedure per stadi di malattia incontra una serie di difficoltà metodologiche, tra le quali la più insidiosa è il cosiddetto fenomeno di migrazione di stadio, noto come fenomeno di Will Rogers. L'accuratezza della stadiazione è condizionata dalla estensione della linfoadenectomia: i pazienti stadiati come N- dopo linfoadenectomia limitata hanno più probabilità di avere in realtà qualche metastasi linfonodale non diagnosticata rispetto ai casi classificati N- dopo linfoadenectomia estesa. Pertanto, i pazienti sottoposti a linfoadenectomia limitata facilmente soggetti ad una sotto-stadiazione dell'interessamento linfonodale rispetto a quelli operati con una linfoadenectomia estesa. I successi vantati con linfoadenectomia estesa si possono pertanto spiegare, almeno in teoria, con il fatto che laddove si esegua un confronto stadio per stadio, si paragonano stadi di malattia in realtà diversi: più avanzati, perchè sotto-stadiati, quelli sottoposti a linfoadenectomia limitata rispetto a quelli sottoposti a linfoadenectomia estesa. Questa "migrazione dello stadio" è tuttavia valida soprattutto quando il campionamento linfonodale è < 15-17 linfonodi (18).

- c) Analogamente, un'analisi post hoc (19) dello studio clinico controllato olandese ha rilevato che nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio di ripresa di malattia, secondo l'indice di Maruyama, la linfoadenectomia D2 presentava vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto alla D1.
- d) Una revisione della letteratura principalmente giapponese su circa 4.500 casi R0 (20) ha messo in evidenza una sopravvivenza a 5 anni del 22.6% nel gruppo trattato con una D2 e del 28.5% in quelli sottoposti a linfoadenectomia D3. In realtà l'interessamento linfonodale N3 è stato osservato nell'8% dei pazienti con linfoadenectomia D3 e, se si considera che in questi pazienti la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 9%, ne consegue che il beneficio di una D3 sistematica è di solo lo 0.7%.
- e) Vi sono peraltro parecchie segnalazioni di chirurghi di scuola italiana (Roma, Verona, Torino, L'Aquila, Siena), che riportano un beneficio in termini di sopravvivenza dei pazienti sottoposti a linfoadenectomia D3. I limiti di questi studi, che peraltro sono espressione di un'ottima capacità tecnica di alcune importanti scuole chirurgiche, consistono nel fatto che sono per lo più di fase II e non consentono a priori l'identificazione dei pazienti che beneficiano della procedura allargata. In un recente studio su 615 pazienti (21), è stato dimostrato che il rischio di morte per carcinoma gastrico, studiato con modello di Cox, diminuisce quando il volume di resezione comprende almeno 25 linfonodi. Tale numero di linfonodi è quello che comunemente si reperisce nei Paesi Occidentali, quando si esegue una linfoadenectomia D2 e questa procedura, nelle Istituzioni che la attuano di routine, ha una mortalità chirurgica di circa il 2%, come è stato confermato anche da un recentissimo studio randomizzato italiano (22).

In conclusione, da quanto sopra illustrato, appare che nessuno studio, randomizzato o non, è in grado si supportare in modo incontrovertibile i vantaggi di un tipo di linfoadenectomia rispetto ad un altro. Una valutazione complessiva dei risultati riportati in letteratura fa ritenere che una linfoadenectomia che asporti almeno 20-25 linfonodi (linfoadenectomia allargata o tipo D2 o, meglio, *over* D1) vada privilegiata per i seguenti motivi:

- negli studi randomizzati olandese ed inglese (6,10), la D1 (in realtà D1-1.5) consente una sopravvivenza a 5 anni del 35-45%, che sale al 53% nello studio randomizzato di Wu et al. (13). Tali valori

- sono comunque pari od inferiori a quelli riportati con una linfoadenectomia D2 nello studio randomizzato di Yonemura et al. (15) e di Sasako et al. (14) (53% e 69%, rispettivamente);
- alcuni gruppi di pazienti ad alto rischio (stadio II e IIIA) (18) beneficiano particolarmente di una linfoadectomia allargata e l'assenza di una campagna per la diagnosi precoce nei Paesi Occidentali fa sì che, nelle casistiche europee, i pazienti con malattia avanzata siano tuttora la maggioranza. Inoltre, i sottogruppi di pazienti ad alto rischio non possono essere identificati a priori prima dell'intervento chirurgico. Infine, va sottolineato che la linfoadenectomia D2 di principio ha portato un beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine anche nello studio olandese (23);
- un'analisi del *database* americano (SEER) (24) ha confermato su 3.814 pazienti T1-3N0-1 che maggiore è il numero di linfonodi esaminati e migliore è la sopravvivenza anche se, soprattutto per i casi con meno di 17 linfonodi, non si esclude un importante effetto di migrazione dello stadio. In accordo con questa valutazione è la dimostrazione che minore è il volume linfonodale residuo alla linfoadenectomia (cosiddetto *Maruyama Index* < 5), maggiore è la probabilità di sopravvivenza globale e libera da malattia (19);
- una linfoadenectomia "molto estesa" (tipo D3) non ha dimostrato significativi vantaggi in termini di sopravvivenza né negli studi retrospettivi condotti su un numero elevato di pazienti (20), né nel recente studio randomizzato condotto da Sasako et al. (14).

Una considerazione particolare va riservata al carcinoma sottocardiale. Secondo Siewert (25), la compromissione linfonodale è la seguente: lungo la piccola curva 85%, stazione paracardiale destra 52%, stazione paracardiale sinistra 49%, lungo l'asse celiaco 39%, lungo l'arteria/ilo splenico 33%, lungo la vena renale sinistra 15%, nel peduncolo epatico 10%. Più precisamente, De Manzoni et al. (26) hanno correlato la prevalenza di compromissione di linfonodi paraaortici in funzione del T in pazienti sottoposti ad una linfoadenectomia D4 ed hanno riportato valori del 17%, 20% e 25%, rispettivamente nelle classi pT2, pT3 e pT4. L'ilo splenico risultava compromesso nel 14% dei pT3 e nel 50% dei pT4. Questi dati rendono ragione della prognosi severa per i pazienti con tumori sottocardiali, della scarsa efficacia di una D2+PAND (14) e semmai sollevano il problema della splenectomia di principio nei tumori di questa sede (27).

## Splenectomia

Sulla base di valutazioni retrospettive, si ritiene che la splenectomia aumenti il rischio chirurgico immediato e tardivo e la durata della degenza post-operatoria. Sotto il profilo oncologico, la domanda che ci si pone è se la splenectomia, intesa come procedura che asporta anche i linfonodi dell'arteria splenica e dell'ilo splenico, possa dare un vantaggio nella sopravvivenza dei pazienti. Se vengono considerati i risultati delle analisi multivariate, alcuni Autori non rilevano alcun vantaggio della splenectomia sulla sopravvivenza dei pazienti, mentre per altri la splenectomia si associa ad un consistente aumento della morbidità e mortalità post-operatoria e di ripresa di malattia. Secondo Oh et al. (28), la conservazione della milza negli interventi di gastrectomia totale in pazienti con carcinoma del terzo superiore dello stomaco ha un effetto protettivo nel gruppo di pazienti pN0. A conferma di questi risultati, sono stati recentemente pubblicati i dati di uno studio randomizzato sull'effetto della splenectomia in pazienti con tumore del terzo prossimale dello stomaco (29): su 200 pazienti non è stato osservato alcun effetto positivo della splenectomia sulla sopravvivenza a distanza nel sottogruppo in cui erano presenti metastasi ai linfonodi dell'arteria splenica o dell'ilo splenico.

Tutti i dati pertanto controindicano l'impiego della splenectomia quale procedura standard associata alla gastrectomia totale, mentre si ritiene che essa possa essere considerata solo in presenza di adenopatie dell'arteria e dell'ilo splenico, non asportabili con la conservazione dell'organo.

# Chirurgia allargata a organi/strutture contigue

Nei tumori T4 con infiltrazione per contiguità di organi contigui allo stomaco, l'intervento chirurgico non è standardizzabile. Gli organi infiltrati dovrebbero essere asportati in blocco con lo stomaco e studi recenti del *Memorial Hospital* hanno mostrato che tali interventi comportano una mortalità del 4% ed una sopravvivenza a 5 anni del 32% (29).

Va peraltro considerato che solo in una percentuale variabile tra il 33% ed il 57% dei casi il giudizio macroscopico di invasione dell'organo viene confermato dall'esame istologico definitivo. Studi non randomizzati indicano che una resezione in monoblocco R0 possa portare a guarigione od a lunghe sopravvivenze in gruppi selezionati di pazienti (Tabella 1). La prognosi è comunque legata più all'N che al T (30) e ciò può avere qualche riflesso pratico in quanto una

chirurgia allargata trova maggiore indicazione nei pazienti che risultino intra-operatoriamente N-, anche se, in presenza di neoplasie che invadono gli organi contigui, sono estremamente rari i pazienti con assenza di metastasi linfonodali. Un recente studio randomizzato ha dimostrato che i pazienti con citologia peritoneale positiva avevano una prognosi significativamente migliore se l'intervento di exeresi era completato con un ampio lavaggio del cavo addominale, associato a chemioterapia intraperitoneale (31).

Tabella 1 Sopravvivenza a 5 anni dopo resezione gastrica allargata ad organi contigui

Autore	Organo resecato e sopravvivenza a 5 anni (%)				
•	Mesocolon	Colon	Pancreas	Milza	Fegato
Maruyama (1985)	38.6	14.6	20.1	29.7	24.3
Korenaga (1988)	24.6	10.0	12.9 (C)	-	-
Korenaga (1988)	43.0	35.7	-	-	25.0
Adachi (1992)	24.0	-	-	-	-
Shiu e Papachristou (1980)	-	7.0	-	-	-
Koga (1981)	-	-	-	31.0	-
Koga e Kishimoto (1978)	-	12.0	21.4	-	50.0
Takagi (1975)	-	31.1	4.7 (T)	31.3	3.7
Sugimachi (1980)	-	-	-	36.0	-
Sato (1979)	-	-	12.5 (C)	-	-
Takahashi (1980)	-	-	-	29.9	-
Takagi (1980)	-	-	-	-	6.0
Yonemura (1991)	-	-	33.0 (T)	-	-
Ozachi (1996)	-	-	29.0 (C)	-	-
Shcheporin (1998)	-	22.4	17.0 (T)	-	-

C = Corpo e coda T = Testa

modificata da Bozzetti F. Surg Oncol Clin N Am 2001 (8)

# Chirurgia non radicale

La problematica della chirurgia non radicale (detta anche riduttiva) è duplice, in quanto due situazioni possono ricorrere: la presenza di un

margine di resezione infiltrato all'esame istologico del pezzo asportato o il reperto pre- od intra-operatorio di malattia non radicalmente resecabile.

La prima evenienza si osserva nel 3.2% negli interventi riportati in un'ampia casistica italiana (32). L'infiltrazione del margine di resezione sembra avere un'importanza prognostica tanto maggiore quanto minore è il volume di malattia. Cascinu et al. (33) riportano un effetto negativo sulla prognosi soltanto nei pazienti N0 dopo una gastrectomia D1, Kim et al. (34) solo nei pazienti con  $\leq$  5 N+ e Morgagni et al. (32) nel sottogruppo di pazienti con tumori T2. E' ovvio, pertanto, che l'indicazione ad un eventuale reintervento per radicalizzare i margini di resezione deve tenere conto del bilancio rischio/beneficio che il reintervento stesso comporta.

Le indicazioni ad una resezione non radicale in pazienti asintomatici, anche in presenza di rischio chirurgico accettabile, sono attualmente considerate molto limitate, soprattutto in relazione alla disponibilità di farmaci che somministrati pre-operatoriamente possono determinare una buona regressione della malattia consentendo talora successivi interventi radicali. Miner et al. (35) hanno riesaminato il *database* del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) (160 pazienti) e hanno dimostrato che i pazienti asintomatici resecati non radicalmente avevano una morbilità ed una mortalità operatoria rispettivamente del 54% e del 6% ed una sopravvivenza mediana di 13.5 mesi. Con un approccio chirurgico molto più aggressivo (gastrectomia palliativa, massima terapia citoriduttiva intraperitoneale, chemioterapia intraperitoneale post-operatoria) si è ottenuta una sopravvivenza mediana di appena 12 mesi (36).

Diverse considerazioni vanno fatte per tumori sanguinanti, ostruenti od in fase di perforazione (vedi capitolo successivo "Chirurgia palliativa").

## Chirurgia palliativa

Per palliazione chirurgica s'intende una procedura operatoria finalizzata ad alleviare/abolire una sintomatologia importante del paziente od a migliorare la qualità della vita, senza pretese curative.

Una palliazione chirurgica va considerata in due diverse eventualità: in pazienti non passibili di intervento R0, che si presentano con una sintomatologia (conclamata o meno) ed in pazienti riscontrati non resecabili durante la laparotomia.

In presenza di un paziente fortemente sintomatico per occlusione, sanguinamento o rottura del viscere, si impone un'immediata valutazione chirurgica e, se la situazione non è controllabile in altro modo, l'esplorazione chirurgica è quasi inevitabile.

Diverso è il caso in cui, a fronte dell'impossibilità di resezione radicale, il paziente abbia una sintomatologia modesta. Infatti, va considerato che l'intervento chirurgico non è mai un atto innocente: i pazienti potenzialmente suscettibili di trattamento chirurgico sono particolarmente fragili per lo stato avanzato della malattia e/o per le conseguenze iatrogene di trattamenti multipli ripetuti o combinati ed è stato dimostrato che una complicanza dopo chirurgia palliativa riduce notevolmente la durata della sopravvivenza symptom-free. Inoltre, studi sperimentali e clinici hanno dimostrato come l'intervento chirurgico si associ ad una progressione della crescita neoplastica mediata sia dall'immunosoppressione sia dalla liberazione, in seguito al trauma tessutale, di fattori di crescita che agiscono indiscriminatamente sui processi di riparazione tessutale e sulla proliferazione neoplastica. E' quindi estremamente importante una valutazione ponderata delle indicazioni nell'ambito delle prospettive di vita del paziente, che vanno discusse con il paziente stesso ed i suoi familiari.

Considerazioni analoghe vanno fatte se il paziente viene considerato non resecabile alla laparotomia. In questo caso, vanno definiti il beneficio effettivo che il paziente può ottenere dall'intervento chirurgico, le alternative terapeutiche alla chirurgia e, soprattutto, quanto l'insorgenza di una complicanza post-operatoria possa ritardare l'inizio di un eventuale trattamento oncologico.

Il trattamento migliore per un'ostruzione duodenale o anastomotica (successiva ad una precedente resezione) è la resezione della stenosi neoplastica, che mette al riparo anche dall'insorgenza di un possibile sanguinamento e di una perforazione.

Questo approccio, tuttavia, può non esser possibile proprio quando esso risulta più necessario, vale a dire nei casi in cui l'infiltrazione a manicotto del tumore si estende ampiamente oltre il piloro nel duodeno od aderisce al pancreas o, al contrario, risale nell'esofago distale. Fare una anastomosi su tessuto francamente neoplastico significa esporre il paziente al rischio certo di una deiscenza della sutura, che non potrà più guarire. L'alternativa chirurgica, tanto più agevole quanto più il tumore è distale, è il bypass gastroenterico ed in particolar modo la uncut Roux, che rispetta meglio delle altre tecniche l'attività del pacemaker gastrico. L'intervento di bypass può anche esser eseguito laparoscopicamente ed uno studio clinico randomizzato, anche se condotto su un numero limitato di pazienti (37), ha

dimostrato che i vantaggi dell'approccio mini-nvasivo consistono essenzialmente nella minor perdita di sangue e nella più precoce ripresa dell'alimentazione orale. Un'altra alternativa, che va presa in considerazione soprattutto se la non resecabilità è già evidente ad una valutazione pre-operatoria, è il posizionamento endoscopico di un'endoprotesi a livello duodenale o cardiale e/o una laserterapia.

Una recente revisione sistematica (38) condotta su 44 studi comparativi (quasi tutti non randomizzati) relativi a 1.046 pazienti affetti da *gastric outlet obstruction* ha dimostrato che l'endoprotesi si associava ad una più rapida ripresa dell'alimentazione *per os* ed a una minor durata di ospedalizzazione rispetto ad un intervento di *bypass*, ma la frequenza di reostruzione era molto maggiore (18% vs 1%) e la sopravvivenza globale dei pazienti era inferiore (105 vs 164 giorni).

Tali risultati sono confermati da un recente studio randomizzato (39). Infine, vi è una limitata quota di pazienti che ha una compromissione dello stomaco così estesa che consente di realizzare solo una piccola gastrostomia decompressiva (*venting gastrostomy*).

Va sempre tenuto presente che quanto più il tumore è avanzato tanto più l'intervento di derivazione o ricanalizzazione tende a risolvere il problema del transito ostacolato, ma certamente non quello della ipofagia.

In presenza di una perforazione del tumore, l'unica possibilità di riparazione, in caso di fissurazione molto limitata, è una sutura che solidarizzi la parete perforata al peritoneo (grande omento o peritoneo parietale).

Se il problema principale è il sanguinamento, non ci si può certo illudere che la legatura dei vasi gastrici o gastroepiploici possa sortire un qualche effetto consistente e l'unica alternativa, peraltro anch'essa molto aleatoria, è l'embolizzazione per via arteriosa, riservando l'intervento chirurgico di legatura vascolare o di gastroresezione ai casi in cui il trattamento radiologico non risulti efficace.

Di fatto, non è chiaramente possibile individuare i vantaggi di una resezione non radicale: molti studi occidentali hanno dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza di pochi mesi a fronte però di una maggiore morbilità e mortalità post-operatorie e di una maggior ospedalizzazione. Va inoltre osservato che non trattandosi di studi randomizzati, il beneficio oncologico può esser attribuibile alla minor estensione della malattia piuttosto che alla riduzione della massa ottenuta con l'intervento resettivo. La comparsa di una complicanza maggiore dopo intervento chirurgico, inoltre, si associa ad una

riduzione di durata di sopravvivenza *symptom-free* (2.1 vs 8.5 mesi). Nell'esperienza del *Dutch Gastric Cancer Group* (40), un beneficio sulla sopravvivenza dopo interventi resettivi rispetto ad interventi derivativi si osservava solo nei pazienti aventi età < 70 anni e diffusione tumorale limitata ad un solo sito metastatico (tumore primitivo, fegato, peritoneo o linfonodi a distanza).

Per quanto concerne la cosiddetta chirurgia palliativa "preventiva", i dati sono scarsissimi. Se ci si riferisce alla casistica oncologica del MSKCC, si può osservare che la chirurgia precauzionale effettivamente preveniva l'insorgenza dei sintomi nell'84% dei casi, ma comportava percentuali di mortalità operatoria, morbilità e necessità di trattamento di sintomi addizionali simili a quelli osservati in pazienti operati per una sintomatologia in atto (41). Si può quindi affermare che una gastrectomia palliativa trova indicazione solo in pazienti molto selezionati e con sintomatologia in atto.

### Carcinosi peritoneale

In presenza di carcinosi peritoneale, il trattamento chirurgico va considerato in presenza di crisi occlusive subentranti soprattutto se presenti anche a digiuno, a meno che la carcinosi peritoneale non costituisca la manifestazione terminale di una malattia ormai molto prossima alla sua conclusione.

Se la canalizzazione sempre più stentata e dolorosa rappresenta il sintomo predominante del quadro clinico del paziente, l'opzione chirurgica va presa in considerazione, soprattutto se essa consente di migliorare la qualità di vita del paziente.

Le condizioni specifiche che controindicano in modo assoluto l'approccio chirurgico, già oggetto di una *Consensus* dell'*European Association for Palliative Care* (42) sono costituite da:

- a) uno (o più) interventi precedenti laparotomici per occlusione, che non hanno sortito un effetto consistente;
- b) la presenza all'esame obiettivo dell'addome di masse dure, fisse o multiple, spesso indovate lungo le precedenti cicatrici laparotomiche, che fanno pensare ad un addome impenetrabile e alla presenza di compressioni/infiltrazioni multiple delle anse;
- c) l'assenza di dilatazione di anse alla radiografia a vuoto dell'addome o alla TC addominale, reperto fortemente suggestivo di una occlusione per infiltrazione dei mesi e dei plessi nervosi o

di congelamento delle anse senza una vera e propria ostruzione meccanica.

La presenza di semplice ascite è suggestiva di una compromissione peritoneale diffusa, ma non costituisce una controindicazione assoluta alla laparotomia. Essa, tuttavia, indica una gravità globale della situazione ed impone una particolare cautela nella somministrazione di liquidi, sia per quantità sia per qualità (attenzione a glucosio e sodio).

Contro un approccio chirurgico repentino sta l'evoluzione sostanzialmente cronica di queste occlusioni come pure la necessità di valutare altre possibili cause non neoplastiche di occlusione, per esempio enteriti subacute da raggi, ileo paralitico da chemioterapici e da morfina ecc.

Infine, una percentuale non trascurabile di occlusioni è dovuta non a carcinosi, ma ad un nuovo tumore o a lesioni benigne o aderenze o ernie, tutte condizioni meritevoli di soluzione chirurgica.

Se all'esplorazione chirurgica non vi sono lesioni sanguinanti o in via di rottura, l'approccio più sicuro, tenuto anche conto della fragilità di questi pazienti, è il *bypass* o la stomia esterna.

Nei casi estremi, irrisolvibili, in pazienti non meritevoli di sedazione farmacologica, la *venting gastrostomy* può essere indicata.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez FL et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg 1989; 209:162-168*
- 2. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: Five-year survival in a multicenter randomized italian trial. *Ann Surg 1999; 230:170-178*
- 3. Gertler R, Rosenberg R, Feith M, Schuster T, Friess H. Pouch vs. no pouch following total gastrectomy: meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009: 104:2838-2851
- 4. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD et al. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg 1993*; 80:1015-1018
- 5. De Manzoni G, Verlato G, Guglielmi A et al. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg 1996*; 83:1604-1607

- 6. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJH, for the Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med 1999*; 340(12):908-14
- 7. Wagner PK, Ramaswamy A, Rueschoff J et al. Lymph node count in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg 1991; 78:825-827*
- 8. Bozzetti F. Principles of surgical radicality in the treatment of gastric cancer. Surg Oncol N Am 2001; 10:833-854
- 9. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg 1988; 75:110-2*
- 10. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term result of a MRC randomised surgical trial. Surgical Cooperative Group. *Br J Cancer 1999*; 79:1522-30
- 11. Robertson CS, Chung CS, Woods SD, Griffin SM, Raimes SA, Lau JT. A Prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg 1994; 220:176-82*
- 12. Maeta M, Yamashiro H, Saito H et al. A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. *Surgery 1999; 125:325-331*
- 13. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:309-315
- 14. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic dissection for gastric cancer. *N Engl J Med 2008;* 359:453-462
- 15. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; 13(2):132-7
- Nomura E, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Tsujinaka T, Kinoshita T, Furukawa H, Shimizu T, Hiratsuka M, Kobayashi O, Kurokawa Y, Tanigawa N; Gastric Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Risk factors for para-aortic lymph node metastasis of gastric cancer from a randomized controlled trial of JCOG9501. *Jpn J Clin Oncol* 2007 Jun; 37(6):429-33
- 17. Wanebo H, Kennedy BJ, Winchester DP, Fremgen A, Stewart AK. Gastric carcinoma: does lymph node detection alter survival? *J Am Coll Surg* 1996; 183:616-24
- 18. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg 1998*; 228:449-461
- 19. Hundahl SA, Peeters KCMJ, Kranenbark KE, Hartgrink H. Improved regional control and survival with "low Maruyama Index" surgery in

- gastric cancer: autopsy findings from the Dutch D1-D2 Trial. *Gastric Cancer* 2007; 10:84-86
- 20. Bozzetti F. Rationale for extended lymphadenectomy in gastrectomy for carcinoma. *J Am Coll Surg 1995; 180:505-508*
- 21. Marubini E, Bozzetti F, Miceli R, Bonfanti G, Gennari L, Gastrointestinal Tumor Study Group. Lymphadenectomy in gastric cancer: prognostic role and therapeutic implications. *Eur J Surg Oncol* 2002 Jun; 28(4):406-12
- 22. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Italian Gastric Cancer Study Group. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br J Surg 2010*; 97:643-649
- 23. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:439-49
- 24. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005; 23:7114-24
- 25. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg 2006*; *95*:260-269
- 26. De Manzoni G, Morgagni P, Roviello F et al. Nodal spread in adenocarcinoma of the cardia. Results of a multicenter prospective study. *Gastric Cancer 1998; 1:146-151*
- Scartozzi M, Galizia E, Verdecchia L, Berardi R, Graziano F, Catalano V, Giordani P, Mari D, Silva RR, Marmorale C, Zingaretti C, Cascinu S. Lymphatic, blood vessel and perineural invasion identifies early-stage high-risk radically resected gastric cancer patients. *Br J Cancer 2006 Aug 21*; 95(4):445-9
- 28. Oh SJ, Hyung WJ, Li C, Song J, Kang W, Rha SY, Chung HC, Choi SH, Noh SH; Yonsei Gastric Cancer Clinic. The effect of spleen-preserving lymphadenectomy on surgical outcomes of locally advanced proximal gastric cancer *J Surg Oncol 2009 Apr 1*; 99(5):275-80
- 29. Martin RC, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg 2002; 236:159-165*
- 30. Bozzetti F, Regalia E, Bonfanti G, Doci R, Ballarini D, Gennari L. Early and late results of extended surgery for cancer of the stomach. *Br J Surg 1990*; 77:53-56
- 31. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Yagi Y, Matsuda M, Yonemura Y, Baba H. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg 2009 Aug*; 250(2):242-6

- 32. Morgagni P, Garcea D. Marrelli, De Manzoni G et al. Resection line involvement after gastric cancer surgery: clinical outcome in nonsurgically retreated patients. *World J Surg 2008; 32:2661-2667*
- 33. Cascinu S, Giordani P, Catalano V et al. Resection-line involvement in gastric cancer patients undergoing curative resections: implications for clinical management. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29:291-293
- 34. Kim SH, Karpeh MS, Klimstra DS et al. Effect of microscopic resection line disease on gastric cancer survival. *J Gastrointest Surg 1999; 3:24-33*
- 35. Miner TJ, Jaques DP, Karpeh MS, Brennan MF. Defining palliative surgery in patients receiving noncurative resections for gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 198:1013-1021
- 36. Jeung HC, Rha SY, Jan WI, Noh SH et al. Treatment of advanced gastric cancer by palliative gastrectomy, cytoreductive therapy and postoperative intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg 2002; 89:460-466*
- 37. Navarra G, Musolino C, Venneri A, De Marco ML, Bartolotta M. Palliative antecolic isoperistaltic gastrojejunostomy: a randomized controlled trial comparing open and laparoscopic approaches. *Surg Endosc* 2006 Dec; 20(12):1831-4
- 38. Jeurnink SM, van Eijck CHJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2007, 7:18
- 39. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, van Eijck CH, Schwartz MP, Vleggaar FP, Kuipers EJ, Siersema PD; Dutch SUSTENT Study Group. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2010 Mar; 71(3):490-9
- 40. Hartgrinl HH, Putter H, Klein Kranenbarg E, Bonenkamp JJ, van de Velde CJ, Dutch Gastric Cancer Group. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg 2002 Nov; 89(11):1438-43*
- 41. Thomay AA, Jacques DP, Miner TJ. Surgical palliation: getting back to our roots. *Surg Clin N Am 2009*; 89(1):27-41
- 42. Ripamonti C, Twycross R, Baines M, Bozzetti F, Capri S, De Conno F, Gemlo B, Hunt TM, Krebs HB, Mercadante S, Schaerer R, Wilkinson P, Working Group of the European Association for Palliative Care. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. Support Care Cancer 2001 Jun; 9(4):223-33

## 11.3 Gastrectomia laparoscopica

Il crescente interesse per la chirurgia laparoscopica ha fatto sì che anche la gastrectomia per tumore fosse affrontata con questa tecnica. Nell'insieme, l'esperienza è ancora limitata a pochi Centri anche italiani, anche in pazienti anziani e a pazienti sottoposti a gastrectomia totale con risultati per lo più molto soddisfacenti dal punto di vista tecnico, quando eseguiti da operatori esperti. Un ampio studio randomizzato (1) ha riportato un netto beneficio sulla qualità di vita e varietà di sintomi digestivi nei pazienti laparoscopicamente. Un ampio studio randomizzato coreano condotto su 342 pazienti T1-T2aN0, non obesi ed a buon rischio chirurgico, sottoposti a gastrectomia distale con tecnica laparoscopica od aperta, ha dimostrato ugual morbilità e mortalità con le due procedure (2). Una recente meta-analisi (3) ha raccolto solo 4 studi randomizzati per una totalità di 162 casi. La gastrectomia laparoscopica è risultata associata ad una minor perdita intra-operatoria di sangue (- 104 ml), ad una maggior durata della procedura chirurgica (+ 83 minuti) e ad un minor numero di linfonodi isolati (- 4). Altre variabili, quali la durata della degenza post-operatoria, le complicanze post-operatorie, la sopravvivenza e la percentuale di recidive neoplastiche non differivano in modo statisticamente significativo tra i due gruppi. Qualche vantaggio nella degenza post-operatoria sarebbe presente se si considerano 3 RCT in pazienti con EGC.

Gli Autori della suddetta meta-analisi (3) sconsigliano l'impiego routinario della chirurgia laparoscopica nel trattamento del carcinoma gastrico ed una recente revisione dello MSKCC (4) suggerisce che i Centri con una limitata esperienza nel carcinoma gastrico usino l'approccio laparoscopico solo nei tumori con stadio ben definito T1e T2aN0

### **BIBLIOGRAFIA**

 Fujitani K, Yang HK, Kurokawa Y, Park do J, Tsujinaka T, Park BJ, Fukuda H, Noh SH, Boku N, Bang YJ, Sasako M, Lee JI; Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group; Korea Gastric Cancer Association. Randomized controlled trial comparing gastrectomy plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curable factor: Japan Clinical Oncology

- Group Study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association Study KGCA01. *Jpn J Clin Oncol 2008 Jul; 38(7):504-6*
- 2. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, Ryu SW, Lee HJ, Song KY. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 2010 Mar; 251(3):417-20
- 3. Memon MA, Khan S, Yunus RM, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc* 2008 Aug; 22(8):1781-9 Epub 2008 Apr 25
- 4. Strong VE, Devaud N, Karpeh M. The role of laparoscopy for gastric surgery in the West. *Gastric Cancer 2009; 12:127-131*

# 11.4 Chemio Ipertermia Intra Peritoneale (CIIP)

#### Premessa

Il cancro gastrico (CG) rappresenta la seconda causa più frequente di morte per cancro, responsabile ancora oggi di oltre il 10% delle morti globali (1,2). Nonostante i progressi nella diagnosi precoce, il CG viene spesso diagnosticato in stadio avanzato ed il trattamento chirurgico radicale rimane l'unica opzione terapeutica; tuttavia, fino al 70% dei pazienti sviluppa una recidiva entro 5 anni (3). La causa più frequentemente correlata al fallimento del trattamento del CG è la diffusione della malattia nella cavità peritoneale. La carcinosi peritoneale (CP) da CG è un evento frequente anche nella fase precoce della storia naturale della malattia. E' stato stimato che il 15-50% di pazienti presenta una CP al momento della diagnosi iniziale, soprattutto quando vi è coinvolgimento della sierosa da parte del tumore (4,5), potendosi altresì sviluppare dopo resezione curativa nel 60% dei pazienti con invasione T3 o T4 (6) ed in particolare, nell'istotipo diffuso infiltrante la sierosa gastrica (7).

### Malattia Peritoneale

La CP consiste nella presenza di noduli tumorali sulla superficie peritoneale parietale e viscerale spesso coinvolgenti gli organi e le strutture addominali e conseguente alla diffusione di cellule tumorali maligne (ctm) nella cavità peritoneale. Il segno più frequentemente associato è l'ascite maligna. Generalmente, la presenza di CP così come di ctm nella cavità peritoneale rappresentano eventi condizionanti una prognosi infausta del CG.

Il trattamento del CG con diffusione peritoneale è stato finora limitato alla chemioterapia sistemica a scopo palliativo, alla chirurgia di *debulking* od, infine, al trattamento delle urgenze chirurgiche, come i frequenti episodi occlusivi. Tali trattamenti non hanno ovviamente impatto sulla sopravvivenza, ma consentono di perseguire risultati soddisfacenti sulla qualità di vita. Tuttavia, la mediana di sopravvivenza dei pazienti affetti da CG con CP o ctm+ risulta essere di circa 6 mesi, a prova dell'aggressività di questa malattia (8-10).

Nonostante, in passato, l'interessamento peritoneale da ctm o CP nei pazienti affetti da CG sia stato considerato una condizione priva di opzioni terapeutiche, studi recenti hanno suggerito soluzioni terapeutiche in sottogruppi selezionati di pazienti con malattia quantitativamente limitata. Nel corso degli ultimi due decenni, sono emersi nuovi approcci

terapeutici, che combinano la chirurgia citoriduttiva (CCR) con la chemioipertermia intraperitoneale (CIIP) (11-14).

### *Fisiopatologia*

La fisiopatologia ed i meccanismi molecolari alla base della formazione della CP sono tuttora poco noti. Gli studi condotti soprattutto da Yonemura et al. (15) sul carcinoma gastrico consentono di individuare molteplici fasi attraverso cui tale processo si manifesta. Le cellule tumorali guadagnano la cavità peritoneale per un meccanismo di esfoliazione dal tumore primitivo, che ha gradualmente invaso i vari strati della parete gastrica fino al piano sieroso. La base molecolare del distacco delle cellule tumorali dal tumore primitivo e del loro potenziale metastatico sulla superficie peritoneale sembra essere imputata a vari elementi, tra cui la E-cadherina e la Proteina S100-A4. La prima è una proteina di adesione, la cui ipoespressione favorisce il distacco delle cellule tumorali: la seconda è un fattore di motilità non miosino-dipendente che, agendo sul citoscheletro, conferisce motilità alle cellule che possono pertanto migrare e diffondere nella cavità peritoneale. La sua iperespressione favorisce questo meccanismo. Una volta raggiunta la cavità peritoneale, le cellule tumorali, al fine di assicurare la loro sopravvivenza, hanno necessità di guadagnare lo strato sottomesoteliale del peritoneo che, essendo vascolarizzato, dispone di elementi nutrizionali e di ossigeno. Il passaggio attraverso il mesotelio può avvenire attraverso due meccanismi, quello diretto definito "trans-mesoteliale" e quello mediato dal sistema linfatico definito "trans-linfatico".

## *Il processo trans-mesoteliale*

Tale processo è la conseguenza del diretto contatto delle cellule tumorali col mesotelio. Le cellule mesoteliali peritoneali sono tenacemente adese le une alle altre con spazi serrati, formando così una vera barriera nei confronti della potenziale aggressività delle cellule tumorali. La barriera plasmatico-peritoneale, lo spazio tra le cellule mesoteliali ed i capillari sub-mesoteliali, impediscono il trasporto di ossigeno e di nutrienti dal sub-mesotelio capillare alla cavità peritoneale. La cellula neoplastica non è in grado di attaccare le cellule mesoteliali, ma ha capacità di impianto sul connettivo sub-mesoteliale; mediante molecole di adesione, quale la CD44, le cellule neoplastiche aderiscono al mesotelio e producono citochine, che fosforilano il citoscheletro conferendone motilità e modificazioni

morfologiche, che consentono infine la migrazione sub-mesoteliale. La produzione di fattori di motilità e di proteasi favoriscono il processo di diffusione e quindi l'invasione dello spazio capillare sottoperitoneale, dove la disponibilità di fattori di crescita e di fattori angiogenetici come VEGF-A e VEGF-C consente la proliferazione e l'induzione alla neoangiogenesi.

## Il processo trans-linfatico

Recenti studi hanno evidenziato che il sistema linfatico del peritoneo è dotato di "stoma", orifizi linfatici che connettono la superficie peritoneale con il sistema sub-peritoneale e *milky spot*, piccoli aggregati di vasi linfatici, linfociti e macrofagi. I *milky spot* sono presenti maggiormente su ampie aree come il grande omento ed il piccolo omento. Durante i processi infiammatori, attraverso tali pori, leucociti e macrofagi migrano in peritoneo. In un processo neoplastico, in cui gli elementi cellulari hanno guadagnato la cavità peritoneale, le cellule tumorali possono passare attraverso gli stoma ed i *milky spot* mediante un meccanismo di riassorbimento dei fluidi peritoneali, che trasporta passivamente la cellula neoplastica nel *milky spot* dove può rimanere intrappolata e proliferare. Questo tipo di diffusione peritoneale frequentemente ha una limitazione locoregionale ed è il *target* ideale per il trattamento radicale (16).

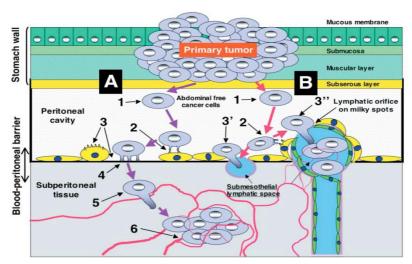


Figura 1 Processo multifasico di disseminazione al peritoneo

Pertanto, il primo meccanismo necessita di elevata aggressività e specializzazione degli elementi tumorali, in quanto sottende la produzione e l'utilizzo di vari fattori di adesione e di crescita tipici delle neoplasie ad alto grado; il secondo meccanismo è più semplice e possibile, in quanto il peritoneo è sede di numerosi passaggi translinfatici soprattutto a livello del mesentere, dell'omento, del peritoneo del Douglas e delle cupole diaframmatiche, mentre ne è sprovvista la sierosa di rivestimento digiuno-ileale. La presenza di noduli neoplastici interessanti il piccolo intestino è un epifenomeno che contraddistingue un tumore aggressivo, come appunto il frequente carcinoma indifferenziato a cellule ad anello con castone dello stomaco.

### Aspetti clinici

Nel corso degli ultimi due decenni, l'introduzione di metodiche chirurgiche innovative come la CCR e la CIIP ha consentito un approccio più radicale ed integrato del CG localmente avanzato. Il vantaggio teorico dell'associazione tra la CCR e la CIIP consiste nell'ottenere una completa eradicazione della neoplasia in quei quadri clinici di CG con ctm+ o con limitata CP; a ciò contribuiscono, in una singola procedura, una fase chirurgica definita di citoriduzione macroscopica ed una fase farmacologica definita di citoriduzione microscopica, grazie alla distribuzione di farmaci chemioterapici ad alte concentrazioni locali.

# Staging

La complessità ed i potenziali rischi di morbilità e mortalità correlati giustificano un'attenta selezione dei pazienti da candidare al trattamento di CCR e CIIP. La tipologia di distribuzione della CP così come la quantità di malattia rappresentano due importanti parametri da valutare nel processo di selezione. Lo *staging* intraoperatorio è sostanzialmente basato sul PCI (*Peritoneal Cancer Index*) come definito nella *Consensus Conference del 5th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy* tenutasi nel dicembre 2006 presso l'Istituto Tumori di Milano, dove gli esperti hanno proposto il PCI quale metodo più valido per lo *staging* della CP (17).

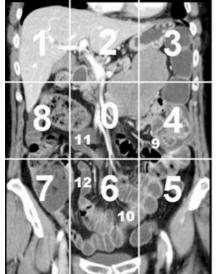
Il PCI dà un valore complessivo determinato sia dalla dimensione degli impianti peritoneali sia dalla distribuzione dei noduli sulla superficie peritoneale. Per assegnare il punteggio finale viene prima di tutto valutata la dimensione dei noduli peritoneali (LS):

- LS0: i depositi maligni non sono visualizzabili;
- LS1: presenza di noduli < 0.5 cm;
- LS2: noduli tumorali compresi tra 0.5 e 5.0 cm;
- LS3: presenza di noduli tumorali > 5.0 cm o più noduli confluenti.

Al fine di valutare la distribuzione della malattia peritoneale, l'addome viene diviso in 9 regioni dell'anatomia tradizionale, a cui si aggiungono 4 segmenti del piccolo intestino (digiuno superiore ed inferiore; ileo superiore ed inferiore) (Figura 2).

La somma del punteggio LS in ciascuna delle regioni costituisce il PCI del paziente, con un punteggio massimo di 39.

Figura 2



<i>N</i> .	Regione	LS
0	Centrale-Omento	
1	Superiore dx	
2	Epigastrio	
3	Superiore sx	
4	Fianco sx	
5	Inferiore sx	
6	Pelvi	
7	Inferiore dx	
8	Fianco dx	
9	Digiuno Prossimale	
10	Digiuno Distale	
11	Ileo Prossimale	
12	Ileo Distale	

PCI =

Valore	Diametro delle lesioni (cm)			
LSS-0	Assenza di malattia			
LSS-1	< 0.5			
LSS-2	0.5-5			
LSS-3	> 5			

### CCR

Ampiamente utilizzata per il trattamento delle neoplasie primitive e secondarie del peritoneo, consiste nell'associare numerose procedure chirurgiche, variabili a seconda dell'estensione della carcinosi peritoneale. Oltre all'asportazione di tutto il peritoneo parietale e dell'omento, la chirurgia può includere resezioni viscerali maggiori come splenectomia, colecistectomia, resezione della glissoniana epatica, del piccolo intestino, colon e retto, gastrectomia, resezione del pancreas, isterectomia, ovariectomia e resezione della vescica urinaria. La riduzione di volume della massa tumorale è sempre stata considerata un importante fattore per la risposta alla chemioterapia. Infatti, la necessità di asportare tutta la malattia neoplastica macroscopicamente evidente deriva dal limitato potere di penetrazione dei farmaci chemioterapici, attualmente in uso, nel tessuto tumorale, che è dell'ordine di pochi millimetri (18). Nel caso del CG bisogna sottolineare come il ricorso alle manovre di CCR debba essere ben ponderato e comunque limitato. Secondo i recenti dati di letteratura, le indicazioni alle manovre di peritonectomia dovrebbero rispettare le seguenti condizioni:

- bassi valori di PCI
- CP prossima al tumore primitivo
- assenza di ascite

Ampie manovre di peritonectomia non sono giustificate in quanto avrebbero un limitato impatto sulla prognosi ed esporrebbero gli organi retroperitoneali a potenziali invasioni neoplastiche con grave impatto sulla qualità di vita.

### CIIP

Presenta un duplice vantaggio, consistente nella somministrazione di alte dosi di chemioterapici nella sede tumorale e nell'attività tumoricida dell'ipertermia. Vi è infine un sinergismo d'azione tra i due meccanismi, che si traduce in un effetto superiore a quello additivo.

Vantaggi della somministrazione intraperitoneale rispetto alla terapia sistemica

Data la presenza della barriera plasmatico-peritoneale, la somministrazione della chemioterapia intraperitoneale determina un aumento delle concentrazioni che vanno da 20 a 1.000 volte i livelli

plasmatici. Il trattamento intraperitoneale dipende dalla tendenza di alcuni farmaci a concentrarsi a livello del peritoneo, attraversandolo solo gradualmente. Tale probabilità dipende da molteplici fattori, tra cui la supposta presenza di una barriera plasmatico-peritoneale e di un gradiente di diffusione plasmatico-peritoneale. La clearance di un chemioterapico somministrato a livello intraperitoneale è inversamente proporzionale alla sua idrofilia ed al quadrato del suo peso molecolare. Ne deriva che il vantaggio della somministrazione intraperitoneale rispetto alla somministrazione intravenosa è funzione diretta del rapporto tra le concentrazioni farmacologiche rilevate a livello del peritoneo rispetto a quelle ematiche (elevato rapporto tra l'area sotto la curva [AUC] peritoneale e plasmatica per farmaci come la Mitomicina-C, il Cisplatino e la Doxorubicina), della clearance sistemica, ma inversamente proporzionale al flusso ematico locale. La penetrazione del farmaco è inoltre influenzata dalla pressione interstiziale del tessuto tumorale.

### Vantaggi dell'ipertermia

Il calore ha un effetto tossico maggiore sul tessuto neoplastico rispetto a quello sano ed è incrementato dall'anomala vascolarizzazione del tumore maligno.

L'associazione della chemioterapia all'ipertermia produce un effetto sinergico che, in pratica, non è additivo, ma di potenziamento.

I meccanismi d'azione dell'ipertermia sono:

- aumentata penetrazione del chemioterapico nei tessuti;
- inibizione della sintesi dell'RNA;
- alterazione strutturale e funzionale del citoplasma e del nucleo delle cellule tumorali, in conseguenza dell'attivazione lisosomiale, che viene facilitata dalla glicolisi anaerobica relativamente più attiva nelle cellule neoplastiche.

Trenta anni fa, Spratt et al. (19) eseguirono il primo trattamento di CIIP in un paziente di sesso maschile con *Pseudomixoma Peritonei*, dopo un'esperienza sperimentale sui cani. Da allora, la metodica si è diffusa in ambito mondiale acquisendo vari aggiornamenti tecnici ed oggi viene applicata ampiamente per il trattamento della patologia neoplastica peritoneale.

### Metodica

Per l'esecuzione della procedura è necessaria una macchina che consenta di perfondere la cavità addominale attraverso un sistema di pompe, di riscaldare il perfusato attraverso uno scambiatore di calore, di mantenere un flusso costante, di monitorare molteplici parametri di sicurezza durante lo svolgimento della metodica. Al termine della fase chirurgica, vengono posizionate 4 cannule attraverso la parete addominale. Due vengono utilizzate per l'infusione (in flow) e vengono posizionate rispettivamente in regione sub-diaframmatica destra e profondamente nella pelvi. Due cateteri, situati in regione centro-addominale e nella parte superficiale della pelvi, riconducono il perfusato allo scambiatore di calore all'esterno (out flow). Vengono quindi posizionate alcune sonde per la rilevazione delle temperature a livello del circuito, in entrata ed in uscita, dell'addome superiore e dell'addome inferiore (Figure 3 e 4). Esistono almeno due metodiche che consentono di eseguire una perfusione peritoneale in condizioni d'ipertermia (20-22).

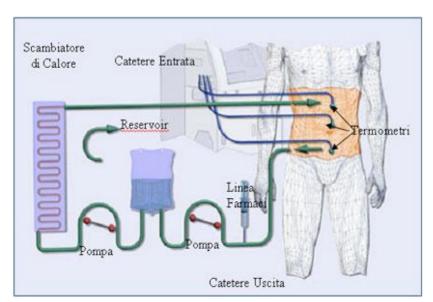


Figura 3 Chemio Ipertermia Intra Peritoneale: schema

Figura 4 Chemio Ipertermia Intra Peritoneale: visione del campo operatorio



# 1) Tecnica ad addome aperto

La tecnica viene anche definita Coliseum Technique. La cute lungo tutta l'incisione mediana viene sospesa al divaricatore di Thompson in modo da creare una situazione simile al "Colosseo", che crea un vero e proprio contenitore per l'instillazione del perfusato peritoneale. Sull'addome così preparato è disteso un telo di materiale plastico. anch'esso ancorato al divaricatore, che presenta centralmente un'apertura, attraverso la quale la mano del chirurgo può accedere alla cavità addominale e può manipolare le anse intestinali, garantendo una migliore diffusione sia del calore sia dei farmaci e per prevenire la stasi del perfusato. Il vapore dei farmaci, che si libera nell'ambiente, viene evacuato mediante un sistema di aspirazione per proteggere il personale di sala operatoria dagli effetti tossici dei chemioterapici. Il maggior vantaggio della tecnica Coliseum è di garantire una migliore distribuzione del calore e del perfusato grazie alla manipolazione diretta delle anse da parte del chirurgo. Lo svantaggio principale della metodica consiste nella dispersione di calore nell'ambiente, che limita il raggiungimento dell'ipertermia adeguata. Esiste inoltre il problema teorico dell'esposizione professionale, che avviene per contatto diretto per il chirurgo che manipola le anse e per

inalazione per tutto il personale di sala operatoria. Tale metodica necessita pertanto di adeguate misure di sicurezza.

### 2) Tecnica ad addome chiuso

Nella modalità ad addome chiuso, la pelle della parete addominale viene chiusa temporaneamente mediante sutura continua. Dato inizio alla chemioterapia intraperitoneale, è opportuno che il chirurgo impartisca movimenti basculanti alla parete addominale manualmente od eventualmente avvalendosi di modici spostamenti del letto operatorio; tutto ciò, al fine di ottenere la maggiore uniformità di distribuzione del calore e del liquido di perfusione all'interno della cavità addominale.

Al termine della perfusione, il perfusato viene evacuato e l'addome riaperto. Il vantaggio principale di tale modalità è la rapidità con cui si ottiene e si mantiene la condizione di ipertermia, data la minima perdita di calore da un addome chiuso. Inoltre, vi è una minima, se non nulla, esposizione dello *staff* di sala operatoria. Il maggior svantaggio della metodica è invece la mancanza di uniforme distribuzione del calore e di perfusato all'interno della cavità addominale

## Applicazioni nella pratica clinica

In considerazione della storia naturale della diffusione peritoneale del CG, i quadri clinici più frequentemente riscontrabili nella pratica consistono in:

- CG con ctm+:
- CG con limitata CP:
- CG con CP diffusa.

Dai risultati della *Consensus Conference*, sono emerse indicazioni cliniche coerenti con il quadro di evoluzione della malattia. Le prime due condizioni cliniche, se non opportunamente trattate, presentano una prognosi simile con mediana di sopravvivenza di 6-12 mesi ed evoluzione clinica caratterizzata da progressione peritoneale fino al quadro di occlusione intestinale. Tali quadri sono frequentemente trattati mediante chirurgia resettiva del tumore primitivo associata ad un trattamento neoadiuvante/adiuvante di chemioterapia sistemica (sCT). Nei pazienti con citologia positiva o con limitata CP, vi è un forte razionale ad associare la CIIP nella strategia di trattamento, che

deve peraltro prevedere una CCR ed una sCT nell'ambito di studi clinici controllati.

Nei pazienti con CP ad alto PCI non vi è un'indicazione chirurgica e l'unica cura consiste nel trattamento sCT seguito da chirurgia resettiva nei limitati casi in cui si ottiene un'importante risposta terapeutica con riconduzione a malattia resecabile.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer 2009; 125:666-673*
- 2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin 2005*; 55:74-108
- 3. Cervantes A, Roselló S, Roda D, Rodríguez-Braun E. The treatment of advanced gastric cancer: current strategies and future perspectives. *Ann Oncol 2008 Jul; 19(suppl 5):v103-7 review*
- 4. Okajima K, Yamada S. Surgical treatment of far-advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Clin 1986*; 32:1203-1209
- 5. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: Best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology 2000; 58:96-107*
- Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, Fushida S, Fujimura T, Nishimura G, Miwa K. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg 1999*; 178:256-262
- 7. Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, De Stefano A, Italian Research Group for Gastric Cancer. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg 2003 Sep: 90(9):1113-9*
- 8. Blair SL, Chu DZ, Schwarz RE. Outcome of palliative operations for malignant bowel obstruction in patients with peritoneal carcinomatosis from nongynecological cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:632-637
- 9. Yonemura Y, Bando E, Kawamura T et al. Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from gastric cancer. *Cancer Treat Res* 2007; 134:357-373
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, Francois Y, Vignal J, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer 2000; 88:358-363*

- 11. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy. The evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003; 21:233-48
- 12. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2702-2713
- Averbach AM, Jacquet P. Strategies to decrease the incidence of intraabdominal recurrence in resectable gastric cancer. Br J Surg 1996; 83:726-733
- 14. Adam RA, Adam YG. Malignant ascites: Past, present, and future. *J Am Coll Surg 2004; 198:999-1011*
- 15. Yonemura Y, Endou Y, Kimura K et al. Inverse expression of S100A4 and E-cadherin is associated with metastatic potential in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4234-4242
- Yonemura Y, Nojima N, Kawamura T, Kim BS, Fujita H, Nozaki S et al. Mechanism of formation of peritoneal dissemination. *Kanazawa: Maeda Shoten Co Ltd: 1998*
- 17. Witkamp AJ, de Bree E, van Goethem R. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001. 27:365-374
- 18. Gomez PA, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *J Surg Onc* 2008; 98:228-231
- 19. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Research* 1980; 40(2):256-260
- 20. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Passot G, Beaujard AC, Noel GF. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol 2008*; 98:242-6
- 21. Kusamura S, Dominique E, Baratti D, Younan R, Deraco M. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol 2008*; 98:247-252
- 22. Esquivel J. Technology of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the United States, Europe, China, Japan and Korea. *Cancer J 2009*; 15:249-254

## 11.5 Definizione complicanze e pazienti a rischio

### Premessa

Non esiste un consenso nella letteratura medico-scientifica su come definire e classificare per gravità le complicanze successive ad un intervento chirurgico. Spesso, vengono utilizzati termini quali "complicanze maggiori" o "minori", senza che sia precisato su quali elementi obiettivi si basa questa classificazione di gravità. Ciò, che accade anche per la chirurgia oncologica gastrica, espone al rischio di valutare in modo difforme e non standardizzato i risultati di una determinata procedura chirurgica od anche di un trattamento medico associato alla chirurgia come, ad esempio, la chemioterapia adiuvante o neoadiuvante. Nel tentativo di superare questi ostacoli, è stata proposta nel 2004 da un gruppo chirurgico di Zurigo una nuova classificazione, che definisce semplicemente "complicanza" ogni deviazione dal normale decorso post-operatorio e classifica la gravità in funzione delle risorse impiegate per fronteggiarla, come riportato nella Tabella 1 (1).

Tabella 1 Classificazione delle complicanze chirurgiche

Grado	Definizione		
Grado I	Ogni deviazione da un normale decorso post-operatorio, senza necessità di terapia farmacologica o di intervento chirurgico, endoscopico o radiologico.  I trattamenti consentiti nel Grado I sono: antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, elettroliti e fisioterapia. Questo grado include anche le infezioni di ferita trattate al letto.		
Grado II	E' richiesta una terapia con farmaci diversi da quelli permessi nel Grado I. Emotrasfusioni e nutrizione parenterale totale sono compresi in questo gruppo.		
Grado III IIIa IIIb	E' richiesto un intervento chirurgico, endoscopico o radiologico.  L'intervento non richiede anestesia generale.  L'intervento richiede anestesia generale.		

segue

Grado IV	Complicanza che mette a rischio la sopravvivenza e richiede il ricovero in Terapia Intensiva o Sub-Intensiva (comprese le complicanze a carico del Sistema Nervoso Centrale: emorragia cerebrale, ictus cerebrale, emorragia sub-aracnoidea, con esclusione di attacco ischemico transitorio).				
IVa	Alterazione funzionale di un solo organo (compresa l'insufficienza renale che richiede trattamento dialitico).				
IVb	Alterazione funzionale multi organica.				
Grado V	Decesso del paziente.				
Suffisso "d"	Indica "disabilità" e viene aggiunto al Grado della complicanza qualora, al momento della dimissione, il paziente continui a soffrirne. Indica la necessità di un <i>follow-up</i> per valutare in modo compiuto l'entità della complicanza rilevata.				

Questo metodo di classificazione è stato validato in una coorte prospettica di 6.336 pazienti sottoposti a chirurgia elettiva tra il 1988 ed il 1997. Recentemente, la validità del metodo è stata criticamente rivalutata per mezzo di un'analisi sistematica degli studi pubblicati in cui esso è stato impiegato testando, inoltre, in modo prospettico la variabilità inter-osservatore nel classificare i medesimi eventi, risultata molto buona (2). Ciò ha portato alla conclusione che la classificazione delle complicanze chirurgiche di Dindo-Clavien è valida ed applicabile a molti settori della chirurgia e che molte classificazioni poco accurate o soggettive dovrebbero essere abbandonate.

Nonostante ciò, la maggior parte dei *report* della letteratura medicoscientifica degli ultimi 5 anni relativi alla terapia chirurgica del cancro gastrico fa ancora riferimento, nell'analisi delle complicanze, a sistemi tradizionali, che classificano le complicanze post-chirurgiche in base a raggruppamenti fisiopatologici (infettive, cardiovascolari, respiratorie ecc.). In questo capitolo, si manterrà la classificazione tradizionale delle complicanze post-chirugiche basata sul principio della loro origine e della loro fisiopatologia, chiarendo quali siano i gruppi di pazienti maggiormente a rischio per il loro sviluppo.

Quali complicanze è utile considerare nella valutazione di un intervento chirurgico di gastrectomia per cancro? Quali sono i risultati immediati della chirurgia per cancro gastrico, in termini di mortalità e morbilità chirurgica?

La letteratura indica concordemente le seguenti complicanze come le più frequenti e rilevanti dopo gastrectomia per cancro:

- deiscenza anastomotica, generalmente diagnosticata mediante pasto opaco con mezzo di contrasto idrosolubile;
- raccolta fluida/ascesso, definita come presenza di materiale liquido infetto nella cavità addominale, confermata da ecografia o TC;
- ostruzione intestinale, dovuta ad ostacolo meccanico, generalmente diagnosticabile con TC;
- ileo paretico, definito come assenza di motilità intestinale in associazione a distensione gassosa dell'intestino, senza evidenza di livelli idro-aerei alla radiografia addominale;
- emorragia post-operatoria, richiedente una o più trasfusioni, confermata da endoscopia o da altre metodiche di *imaging*;
- infezione/deiscenza della ferita chirurgica, abitualmente richiedente una revisione chirurgica;
- complicanza pneumo-polmonare, definita come la presenza di atelettasia, versamento pleurico, empiema, polmonite o pneumotorace alla radiografia del torace o alla TC;
- complicanza cardiaca, definita come presenza di sintomi, dati di laboratorio ed ECG indicativi di infarto miocardico, angina e aritmia;
- complicanza renale, definita come presenza di sintomi e dati di laboratorio indicativi di insufficienza renale acuta.

La maggior parte delle casistiche cliniche asiatiche indica tassi di mortalità operatoria contenuti < 2% e di morbilità complessiva intorno al 20-25%, di cui solo un quarto riferibili a complicanze "maggiori", intendendo con questo termine quelle che hanno richiesto un reintervento chirurgico, una procedura di radiologia o di radiologia interventistica oppure il ricovero in terapia intensiva (3-7). Il dato è ancora più significativo se si considera che la linfoadenectomia estesa

(cosiddetta D2) costituisce per gli Autori orientali (Giapponesi, Coreani e Taiwanesi) uno standard di trattamento del carcinoma gastrico. In Occidente, i risultati clinici sono sicuramente inferiori, in termini sia di mortalità sia di morbilità post-operatoria, a quelli riportati dagli Autori orientali. In 2 grandi studi clinici europei di confronto fra linfoadenectomia limitata od estesa (D1 vs D2), condotti in Olanda (8) e nel Regno Unito (9), la mortalità operatoria ha raggiunto il 10% nel braccio D2, mentre nel braccio D1 essa è risultata superiore a quella osservata nelle casistiche orientali, dove è standardizzata la gastrectomia D2. Accanto a questo dato negativo, relativo a mortalità e complicanze post-operatorie, non era emerso da questi studi randomizzati europei alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia nei pazienti sottoposti a linfoadenectomia estesa, almeno fino alla recentissima rivalutazione ad un follow-up di 15 anni dei risultati del Dutch Trial (10). Songun et al. hanno riportato infatti un sostanziale beneficio a lungo termine della linfoadenectomia D2 in termini sia di recidiva locale sia di sopravvivenza cancro-specifica. Sono state proposte molte possibili spiegazioni per questa difformità di risultati tra casistiche orientali ed occidentali, tra cui la diversa tipologia dei pazienti. In genere, i pazienti in occidente hanno un tasso di comorbilità cardio-respiratorie e metaboliche più elevato, oltre che un BMI (Body Mass Index) superiore; ciò può influenzare i risultati immediati della chirurgia (mortalità e complicanze) (11). E' possibile che, almeno in parte, i risultati negativi riportati negli studi clinici europei siano anche dovuti ad insufficiente esperienza dei chirurghi e dei Centri partecipanti, in cui il volume di casi trattati/anno potrebbe essere ritenuto inadeguato per sviluppare un expertise specifica (12). Ciò è indirettamente confermato dal fatto che report di Centri europei ad alto volume di casistica clinica riportano tassi di mortalità operatoria e di morbilità complessiva simili a quelli delle casistiche asiatiche, sia in studi longitudinali prospettici (13) sia in quelli randomizzati (14). Un punto chiave per spiegare l'elevata mortalità degli studi randomizzati europei è anche l'associazione routinaria della splenectomia e della resezione pancreatica caudale, che producono con certezza un aumento della morbilità post-operatoria; queste procedure non sono oggi ritenute più utili per la cura radicale del carcinoma gastrico localmente avanzato e dovrebbero essere eseguite solo in presenza di invasione diretta del tumore o di grossolane linfoadenopatie dell'ilo splenico, allorquando la splenectomia con o senza pancreasectomia caudale siano necessarie per ottenere una resezione radicale (15-17).

# Quali sono le categorie di pazienti maggiormente a rischio di sviluppare una complicanza post-operatoria nella cura chirurgica del cancro gastrico?

Esiste una buona evidenza che l'obesità costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze post-gastrectomia. L'analisi recente condotta su 689 pazienti, consecutivamente trattati in un Centro giapponese, ha evidenziato che un BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> comporta tempi chirurgici più lunghi, una maggiore perdita ematica perioperatoria ed un più elevato tasso di complicanze post-operatorie maggiori (deiscenza anastomotica, fistola pancreatica, addominale), senza invece un impatto significativo sulla sopravvivenza globale e libera da malattia (18). Conclusioni simili sono riportate in uno studio retrospettivo condotto su 410 pazienti coreani (19), suddivisi in base al BMI (≥ o < 25 kg/m²) e sottoposti a gastrectomia totale D2 con intento di radicalità oncologica. Più accurata del BMI nel predire un tasso di morbilità maggiore (specialmente per quanto concerne lo sviluppo di fistole pancreatiche post-operatorie) sembra essere la valutazione del grasso viscerale. Uno studio giapponese (20) ha esaminato l'impatto sul tasso di fistola pancreatica post-operatoria dopo gastrectomia totale dell'Area Grassa Viscerale, calcolabile con un software dedicato a partire da immagini ottenute mediante TC dell'addome. I pazienti con Area Grassa Viscerale > 100 cm<sup>2</sup> hanno presentato un tasso di complicanza pancreatica significativamente più elevato. A conclusioni simili è giunto anche un altro gruppo giapponese, che ha esaminato l'impatto sulle complicanze della morfologia superiore corporea, ricavabile da immagini TC e correlabile con la quantità di grasso viscerale (21).

Un recente studio coreano ha esaminato l'associazione fra comorbilità ed *outcome* immediato chirurgico. L'analisi condotta su 759 pazienti consecutivi, sottoposti a gastrectomia D2 per cancro ha permesso di identificare nella presenza di malattia epatica cronica (epatite virale cronica, cirrosi epatica) e di cardiopatia ischemica i fattori di rischio significativamente correlati allo sviluppo di una complicanza postoperatoria (22). In un altro studio prospettico giapponese, la polmonite nosocomiale post-operatoria (complicanza temibile della gastrectomia

radicale per cancro, con una mortalità specifica del 19-45%) è risultata significativamente correlata al sesso maschile ed al numero di trasfusioni eseguite nel periodo perioperatorio, non chiarendo il possibile impatto di fattori quali la broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o il tabagismo (23).

Studi retrospettivi mostrano che un diabete mellito datato da più di 10 anni ha un impatto significativo sul tasso di infezioni nosocomiali post-operatorie dopo gastrectomia elettiva per cancro (24).

Infine, è oggi messa in dubbio l'influenza sulle complicanze postoperatorie di uno stato di semplice malnutrizione non associata a deficit immunologico (25). Una valutazione accurata dello stato nutrizionale nei pazienti candidati ad intervento ed un'azione correttiva dell'eventuale malnutrizione sono comunque raccomandate da molte linee-guida internazionali (26).

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6.336 patients and results of a survey. *Ann Surg 2004; 240(2):205-13*
- 2. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250(2):187-96
- 3. Fujii M, Sasaki J, Nakajima T. State of the art in the treatment of gastric cancer: from the 71<sup>st</sup> Japanese Gastric Cancer Congress. *Gastric Cancer* 1999; 2:151-7
- Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy - Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin* Oncol 2004; 22(14):2767-73
- 5. Oh SJ, Choi WB, Song J, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Complications requiring reoperation after gastrectomy for gastric cancer: 17 years experience in a single institute. *J Gastrointest Surg 2009*; 13:239-45
- 6. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC et al. Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2004: 91:283-7

- 7. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(4):279-80
- 8. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer 1999; 79:1522-30*
- 9. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, van Krieken JH, Meijer S, Plukker JT et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2069-77
- Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde C. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(5):439-49
- 11. Tsujinaka T, Sasako M, Yamamoto S et al. Influence of overweight on surgical complications for gastric cancer: results from a randomized control trial comparing D2 and extended para-aortic D3 lymphadenectomy (JCOG9501). *Ann Surg Oncol 2007; 14:355-61*
- 12. Van de Velde CJH, Peters KCMJ. The gastric cancer treatment controversy. *J Clin Oncol* 2003; 21:2234-6
- 13. Biffi R, Chiappa A, Luca F, Pozzi S, Lo Faso F, Cenciarelli S, Andreoni B. Extended lymph node dissection without routine spleno-pancreatectomy for treatment of gastric cancer: low morbidity and mortality rates in a single center series of 250 patients. *J Surg Oncol* 2006; 93(5):394-400
- Degiuli M, Sasako M, Ponti A on behalf of the Italian Gastric Cancer Study Group. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. Br J Surg 2010; 97:643-9
- 15. Csendes A, Burdiles P, Rojas J et al. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery 2002;* 131:401-7
- 16. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg 2006*; *93*:559-63
- 17. Wang JY, Huang TJ, Chen FM et al. A comparative study of pancreatectomy and pancreas-preserving gastrectomy in advanced gastric carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1229-32
- 18. Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M et al. Influence of overweight on patients with gastric cancer after undergoing curative gastrectomy.

- An analysis of 689 consecutive cases managed by a single center. *Arch Surg 2009*: 144(4):351-8
- 19. Oh SJ, Hyung WJ, Li C et al. Effect of being overweight on postoperative morbidity and long-term surgical outcomes in proximal gastric carcinoma. *J Gastroenterology Hepatology 2009; 24:475-9*
- 20. Tanaka K, Miyashiro I, Yano M et al. Accumulation of excess visceral fat is a risk factor for pancreatic fistula formation after total gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1520-5
- 21. Yamamoto N, Oshima T, Sato T et al. Upper abdominal body shape is the risk factor for postoperative pancreatic fistula after splenectomy for advanced gastric cancer: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 2008; 6:109-16
- 22. Jeong SH, Ahn HS, Yoo MN et al. Increased morbidity rates in patients with heart disease or chronic liver disease following radical gastric surgery. *J Surg Oncol* 2010; 101:200-4
- 23. Mohri Y, Tonouchi H, Miki C et al. Incidence and risk factors for hospital-acquired pneumonia after surgery for gastric cancer: results of a prospective surveillance. *World J Surg 2008; 32:1045-50*
- 24. Yamashita S, Yanaguchi H, Sakagushi M et al. Longer-term diabetic patients have a more frequent incidence of nosocomial infections after elective gastrectomy. *Anesth Analg 2000; 91:1176-81*
- 25. Pacelli F, Bossola M, Rosa F et al. Is malnutrition still a risk factor of postoperative complications in gastric cancer surgery? *Clin Nutr 2008*; 27(3):398-407
- 26. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25(2):224-44

### 12.0 TERAPIA PRE-OPERATORIA ED ADIUVANTE

- 12.1 Chemioterapia pre-operatoria
- 12.2 Chemioterapia adiuvante
- 12.3 Chemioradioterapia adiuvante

## 12.1 Chemioterapia pre-operatoria

Nonostante una riduzione d'incidenza, il carcinoma gastrico è una delle principali cause di morte. La chirurgia rimane l'unico trattamento con finalità curative, quando la neoplasia è limitata alla sottomucosa, con una sopravvivenza a lungo termine del 70-95%. Purtroppo, la maggior parte dei pazienti si presenta alla diagnosi in stadio III o IV e la sopravvivenza a 5 anni scende al 20-30%. La prognosi severa delle forme localmente avanzate è legata ad un'elevata percentuale di recidive dopo trattamento chirurgico, spiegabili sia con la presenza di malattia occulta metastatica sia con l'evenienza di un residuo tumorale post-resezione (1). In base a questi dati, sono state sviluppate negli ultimi anni nuove strategie terapeutiche, al fine di migliorare la prognosi dei pazienti con carcinoma gastrico.

A tal proposito, sono stati pubblicati i risultati di diversi studi clinici che hanno preso in considerazione il ruolo della chemioterapia somministrata prima dell'atto operatorio (chemioterapia preoperatoria). Questa strategia terapeutica trovava la sua giustificazione nel tentativo di aumentare il tasso di resecabilità attraverso un downstaging dei carcinomi gastrici localmente avanzati (stadio II e III) e di ridurre l'incidenza di metastasi a distanza, al fine ultimo di migliorare la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale. A queste premesse andavano aggiunte altre considerazioni: la prima era che il paziente con neoplasia gastrica avanzata presentava spesso un corredo sintomatologico (disfagia, dolore) tale da interferire con la qualità di vita, per cui la somministrazione del trattamento antiblastico pre-operatorio avrebbe potuto portare immediato beneficio, controllando i sintomi associati alla neoplasia; la seconda era legata alla possibilità di un test in vivo circa la sensibilità al trattamento individuato (2), con l'ulteriore vantaggio, in caso di rapida progressione e palese inoperabilità, di evitare una chirurgia solamente esplorativa.

I primi studi di fase I/II di terapia neoadiuvante hanno dimostrato la possibilità di ridurre la massa neoplastica fino al 50%, con il 10% di risposte patologiche complete, senza provocare un aumento delle morbilità e della mortalità operatoria (3,4).

Nel 1996, Melcher (3) ha condotto uno studio nel quale ha valutato l'infusione di chemioterapia pre-operatoria secondo lo schema ECF (Epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> endovena + Cisplatino 60 mg/m<sup>2</sup> endovena somministrati ogni 3 settimane per 4 cicli contemporaneamente ad una infusione continua di 5-Fluorouracile 200 mg/m²/die per 12 settimane) in pazienti affetti da carcinomi gastroesofagei resecabili o non resecabili. Già da allora apparve evidente che il problema principale rimaneva quello di stabilire come una neoplasia potesse essere giudicata non resecabile. A tal proposito, Melcher individuò due modalità di stadiazione: una invasiva legata ad una valutazione chirurgica laparotomica o laparoscopica, correlata comunque ad un aumento delle morbilità; l'altra non invasiva (endoscopia, studio radiologico con bario o TC), che chiaramente non poteva fornire informazioni complete sull'estensione locale del tumore e sul grado di coinvolgimento linfonodale e che, quindi, non poteva prevedere in modo attendibile la resecabilità.

Diversi gruppi hanno cercato una risposta definitiva alla necessità o meno di effettuare una stadiazione chirurgica, prendendo anche in considerazione nuove metodiche sicuramente più raffinate come l'ecoendoscopia (che è in grado di dare un giudizio sulle dimensioni, la sede della neoplasia, il coinvolgimento degli organi vicini e l'interessamento linfonodale), ma la problematica rimane tutt'oggi ancora aperta.

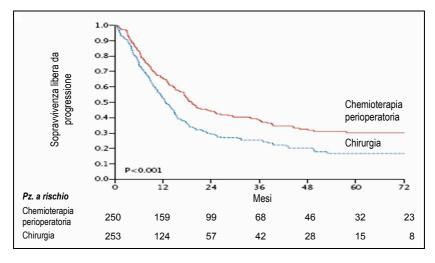
Inoltre, i risultati di questi primi studi clinici sono discutibili, soprattutto a causa delle limitazioni metodologiche. Infatti, manca una precisa stadiazione pre-operatoria, un reclutamento di pazienti con criteri omogenei, una distinzione tra tumori resecabili e non. Altri *bias* includono l'utilizzo di diversi schemi chemioterapici, il trattamento chirugico non-standardizzato e, molto spesso, l'indicazione sulle risposte anatomo-patologiche ottenute.

Nel 2004 furono pubblicati i risultati di uno studio randomizzato condotto in Giappone che confrontava la chirurgia, preceduta o meno da una chemioterapia con UFT (Tegafur-Uracile), in circa 300 pazienti, e che dimostrarono che la chemioterapia pre-operatoria poteva determinare un aumento sia delle resezioni chirurgiche radicali (R0) sia della sopravvivenza (5).

Questi risultati incoraggianti non furono confermati da uno studio olandese (6), nel quale i pazienti furono sottoposti a chirurgia preceduta o meno da un trattamento chemioterapico aggressivo come il FAMTX (5FU 1.500 mg/m², Doxorubicine 30 mg/m², Methotrexate 1.500 mg/m²). Nei due gruppi non si è evidenziata nessuna differenza in termini di resezioni curative R0 e di sopravvivenza: nel gruppo sottoposto alla sola chirugia (n=30), il 62% dei pazienti presentò R0 verso il 56% dei pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante (n=29). Lo studio venne concluso, comunque, dopo l'inclusione di soli 59 pazienti a causa del lento reclutamento (6); problema che esiste anche in altri studi che presentano casistiche limitate.

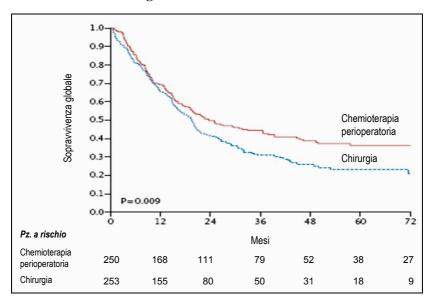
Recentemente, lo studio inglese MAGIC (MRC Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) ha dimostrato per la prima volta, come studio clinico controllato, un vantaggio in termini assoluti in sopravvivenza del 13% con l'utilizzo di una chemioterapia perioperatoria rispetto alla sola chirurgia praticata in prima istanza, ottenendo una riduzione di rischio di morte del 25% (7) (Figure 1 e 2).

Figura 1 Sopravvivenza libera da progressione (curve di Kaplan-Meier) in una serie di 250 pazienti sottoposti a chemioterapia perioperatoria e 253 a sola chirurgia



Modificato da Cunningham D. NEJM 2006 (7)

Figura 2 Sopravvivenza globale (curve di Kaplan-Meier) in pazienti sottoposti a chemioterapia perioperatoria o a sola chirurgia



modificata da Cunningham D. NEJM 2006 (7)

In questo studio randomizzato sono stati arruolati 503 pazienti, di cui 25% affetti da adenocarcinoma della giunzione o esofago distale, che hanno ricevuto la sola chirugia od una chemioterapia pre e postoperatoria con tre cicli di Epirubicina, Cisplatino e Fluorouracile in infusione continua (ECF). I pazienti venivano stadiati con i seguenti esami strumentali: TC, Rx torace, ecografia o laparoscopia. L'intervento chirurgico veniva espletato entro le 6 settimane dalla randomizzazione nel gruppo che eseguiva in prima istanza la chirurgia, mentre nell'altro gruppo (chemioterapia perioperatoria) dopo 3-6 settimane dal terzo ciclo di chemioterapia. Inoltre, la procedura chirurgica veniva decisa a discrezione del chirurgo e comprendeva una linfoadenectomia D1 o D2. La valutazione patologica ha mostrato differenze significative relativamente al downsizing (3 cm nel gruppo chemioterapia verso 5 cm nel gruppo chirurgia), miglioramento del T (p=0.009) e coinvolgimento linfonodale (p=0.01). Le resezioni curative R0 sono risultate significativamente aumentate

nel gruppo di pazienti sottoposti a chemioterapia pre-operatoria (79% vs 70%), mentre la morbilità e mortalità sono risultate equivalenti nei due bracci. La tossicità del trattamento è risultata accettabile. Un altro risultato, sicuramente rilevante, è rappresentato dalla quota dei pazienti che è riuscita a completare il trattamento chemioterapico pre-operatorio (80%), mentre solamente il 43% ha completato quello post-operatorio. La mediana di sopravvivenza globale dopo chemioterapia è risultata di 24 contro 20 mesi per la sola chirurgia (HR 0.75 95% IC: 0.60-0.93 p=0.009), mentre la percentuale di sopravvivenza a 5 anni è risultata del 36% e 23% rispettivamente, ad un *follow-up* di 3 anni. La sopravvivenza libera da progressione è risultata significativamente migliore nel braccio di pazienti sottoposti a chemioterapia (HR 0.66 95% IC: 0.53-0.81 p=0.0001, pur con limiti di questo studio).

Successivamente, un altro studio clinico di fase III, disegnato da Boige, ha confermato ancora una volta che il trattamento perioperatorio nel carcinoma gastrico può essere considerato sicuro ed efficace (8). In questo studio di confronto tra la sola chirurgia ed il trattamento chemioterapico pre-operatorio, sono stati arruolati 224 pazienti affetti da carcinoma della giunzione gastroesofagea o esofago distale nel 75%, mentre il 25% da adenocarcinoma gastrico operabile, con un'età mediana di 61 anni. I pazienti sono stati stadiati con eco-endoscopia e TC. La somministrazione di 2-3 cicli di chemioterapia comprendente Cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup>) e Fluorouracile (800 mg/m<sup>2</sup> in infusione continua per 5 giorni), nel setting preoperatorio, ogni 28 giorni, ha consentito un netto vantaggio in termini di sopravvivenza globale (OS) e libera da malattia (DFS) rispetto alla sola chirurgia, con una OS a 5 anni del 38% per il braccio trattato con chemioterapia verso il 24% per i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico in prima istanza ed una DFS a 5 anni rispettivamente del 21% e del 40% (p=0.003). Inoltre, le resezioni curative R0 sono risultate significativamente migliori nel gruppo sottoposto a chemioterapia pre-operatoria (84% vs 73%), mentre tra i due gruppi non si è evidenziata nessuna differenza in termini di risposta patologica sul tumore primitivo (pT) e sui linfonodi (pN). Da questo studio emerge un altro dato importante, che riguarda la difficoltà di somministrare il previsto trattamento chemioterapico dopo la chirurgia: infatti, solo il 51% dei pazienti ha ricevuto in modo parziale o completo il trattamento chemioterapico adiuvante.

In tutti questi studi clinici, l'aumento delle resezioni R0 in risposta alla chemioterapia pre-operatoria rappresenta un obiettivo importante, in quanto è l'indicatore prognostico più significativo. Infatti, la resezione R0 si è rilevata l'unica variabile indipendente nel determinare la probabilità di sopravvivenza a lungo termine nel carcinoma gastrico localmente avanzato (9-11).

La maggior parte dei suddetti studi ha utilizzato lo schema ECF, che rimane lo standard nel trattamento pre-operatorio (12,13). ECF confrontato con Fluorouracile, Doxorubicina, Methotrexate in uno studio di fase III, randomizzato, ha dimostrato un tasso superiore di risposta globale (ORR 45% vs 21%), un tempo mediano alla progressione migliore (TTP 7.4 vs 3.4 mesi) ed una miglior sopravvivenza globale (OS 8.9 vs 5.7 mesi).

Tuttavia, con l'introduzione nella pratica clinica di altri farmaci citotossici, quali il Docetaxel, approvato per il trattamento del carcinoma gastrico in fase avanzata, sono stati introdotti nuovi schemi terapeutici, tra cui il DCF (Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> giorno 1, Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 e Fluorouracile 300 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 1-14 giorni), in quanto mostra una mediana di risposta più breve rispetto all'ECF (1.6 vs 3 mesi). Questo risultato suggerisce che questo schema potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica nel setting neoadiuvante, dove una rapida riduzione del tumore prima della chirurgia è essenziale in quanto si tratta di pazienti "fragili" (14). Tale evidenza è stata confermata da diverse esperienze in ambito preoperatorio (15). Una serie di 70 pazienti affetti da carcinoma gastrico localmente avanzato (T3-4 ogni N M0 o qualsiasi T N1-3 M0), stadiati con eco-endoscopia, scintigrafia ossea, TC e laparoscopia, sono stati trattati con 4 cicli di DCF, prima (braccio A) o dopo (braccio B) la gastrectomia. Dopo chemioterapia pre-operatoria con DCF (braccio A), 32 pazienti (94%) sono stati sottoposti a chirurgia, 1'85% è risultato R0; la risposta patologica completa si è osservata in 4 pazienti (11.7%) e quella parziale in 18 (55%). La mortalità operatoria ed il tasso di morbilità sono risultati sovrapponibili nei due bracci. Eventi avversi seri relativi alla chemioterapia tendono ad essere più frequenti nel braccio B (23% vs 11%, p=0.07).

Tuttavia, esistono delle criticità circa la difficoltà di identificare i pazienti potenzialmente responsivi alla chemioterapia, la difficoltà di monitoraggio e di risposta alla chemioterapia.

Numerosi studi hanno indagato sull'utilizzo della PET nell'analisi della risposta alla chemioterapia d'induzione (16). Ott et al. (17)

hanno mostrato che una riduzione del 35% tra i valori PET registrati prima e a due settimane dall'inizio della chemioterapia a base di platino è predittivo di risposta, con un'accuratezza dell'85%. Utilizzando questo criterio, il tasso di sopravvivenza a 2 anni è stato del 90% nei pazienti responsivi e del 25% nei non responsivi (p=0.002). Il decremento dell'uptake durante la terapia è una variabile continua e diverse soglie sono state considerate da altri ricercatori. Ad esempio, Shah et al. (18) hanno dimostrato che una riduzione del 45%, confrontando l'assorbimento dopo 35 giorni dalla chemioterapia, rappresenta il miglior valore cut-off nell'identificare i pazienti responsivi e quelli non responsivi e predire l'outcome. Nel suddetto studio sono stati selezionati 42 pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato (stadio pre-operatorio: T2, N+, M0 o T3-T4, con ogni N, M0) e sono stati trattati con Irinotecan (65 mg/m<sup>2</sup>) e Cisplatino (30 mg/m<sup>2</sup>) nei giorni 1 e 8, in cicli ripetuti ogni 21 giorni, per un totale di 4 cicli. PET/TC venivano eseguite al baseline, e nei pazienti con ipercaptazione PET, ripetute al 15° e 35° giorno. Lo scopo primario era quello di dimostrare se una riduzione dell'ipercaptazione fosse in grado di predire la risposta al trattamento. L'intervento chirurgico veniva eseguito dopo una mediana di 101 giorni dalla data di inizio della chemioterapia. L'entità della risposta patologica correlava in maniera significativa con la DFS (p=0.005) e con la OS (p=0.01). Una riduzione del SUV (Standardized Uptake Value) del 45% al 35° giorno dall'inizio della chemioterapia riusciva a distinguere adeguatamente pazienti con buona e cattiva risposta patologica. Anche per il cancro gastrico, così come per le neoplasie esofagee (19), gli studi hanno mostrato una marcata variabilità nei valori del *cut-off*. Pertanto, si potrebbe utilizzare la precoce variazione della captazione alla FDG-PET/TC nel predire la risposta alla chemioterapia pre-operatoria nel cancro gastrico e di conseguenza la possibilità di modificare il trattamento nei pazienti non responsivi. Concludendo, pur rimanendo al momento una metodica ancora in via di evoluzione, il trattamento perioperatorio è fattibile in termini di sicurezza, consente di aumentare le resezioni curative chirurgiche R0, di ridurre sia le dimensioni (downsizing) sia lo stadio (downstaging), offrendo una potenziale curabilità a questo gruppo di pazienti.

Tra l'altro, tutti questi studi dimostrano che la percentuale di pazienti che può ricevere una chemioterapia perioperatoria è circa il doppio di quelli che possono riceverla nel post-operatorio.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1. Ajani JA. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. Oncologist 2005; 10(suppl 3):49-58
- 2. Samalin E, Ychou M. Neoadjuvant treatment in upper gastrointestinal adenocarcinomas: new paradigms from old concepts? *Curr Opin Oncol* 2007 Jul; 19(4):384-9
- 3. Melcher AA, Mort D, Maughan TS. Epirubicin, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) as neoadjuvant chemotherapy in gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer 1996*; 74:1651-4
- 4. Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G et al. Neoadjuvant therapy of highrisk gastric cancer: a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14:1818-28
- Nio Y, Koike M, Omori H, Hashimoto K, Itakura M, Yano S, Higami T, Maruyama R. A randomized consent design trial of neoadjuvant chemotherapy with tegafur plus uracil (UFT) for gastric cancer--a single institute study. *Anticancer Res* 2004 May-Jun; 24(3b):1879-87
- 6. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Songun I, Tesselaar ME, Kranenbarg EK, de Vries JE, Wils JA, van der Bijl J, van Krieken JH; Cooperating Investigators of The Dutch Gastric Cancer Group. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. Eur J Surg Oncol 2004 Aug; 30(6):643-9
- 7. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 Jul 6; 355(1):11-20
- 8. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B et al. Final result of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil(F)/cisplatin(P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE). FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *Proc ASCO 2007; abst 4510*
- 9. D'Ugo D, Persiani R, Rausei S, Biondi A, Vigorita V, Boccia S, Ricci R. Response to neoadjuvant chemotherapy and effects of tumor regression in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:1105-9
- Persiani R, D'Ugo D, Rausei S, Sermoneta D, Barone C, Pozzo C, Ricci R, La Torre G, Picciocchi A. Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy. J Surg Oncol 2005; 89:227-336; discussion 237-238
- 11. Moehler M, Galle PR, Gockel I, Junginger T, Schmidberger H. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer.

- Multimodal treatment of gastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21(6):965-81
- 12. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997: 15:261-267
- 13. Waters JS, Norman A, Cunningham D et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer. Results of a randomized trial. *Br J Cancer 1999*; 80:269-272
- 14. Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, Koberle D, Borner MM, Rufibach, K, Maibach R, Wernli M, Leslie M, Glynne-Jones R, Widmer L, Seymour M, de Braud F. Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil; Docetaxel and Cisplatin; and Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil As Systemic Treatment for Advanced Gastric Carcinoma. A Randomized Phase II Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25:3217-3223
- Biffi R, Fazio N, Luca F, Chiappa A, Andreoni B, Zampino MG, Roth A, Schuller JC, Fiori G, Orsi F, Bonomo G, Crosta C, Huber O. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locallyadvanced gastric cancer. World J Gastroenterol 2010 Feb; 16(7):868-74
- 16. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, Hyung WJ, Park MS, Choi JY, Kim TS, Lee JD, Noh SH, Kim KW. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2006; 26(1):143-56
- 17. Ott K, Herrmann K, Krause BJ, Lordick F. The value of PET imaging in patients with localized gastroesophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2008; 2:287-94
- 18. Shah MA, Yeung H, Coit D, Trocola R, Ilson D, Randazzo J et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with irinotecan (CPT) and cisplatin (CIS) for gastric cancer (NCI 5917): FDG-PET/CT predicts patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25:4502
- 19. Hopkins S, Yang GY. Positron emission tomography's utility in esophageal cancer management. *J Thorac Dis 2009; 1:29-33*

# 12.2 Chemioterapia adiuvante

#### Premessa

Il ruolo della chemioterapia (CT) adiuvante è stato ampiamente valutato nell'ambito di studi clinici sin dagli anni '80, nel tentativo di migliorare la prognosi dei pazienti con tumore gastrico sottoposti ad intervento chirurgico (CH). La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale è solo del 20-40% con un alto rischio di recidiva locale e di metastasi a distanza (1).

Molti studi clinici randomizzati hanno dimostrato piccole differenze in sopravvivenza (OS) nei pazienti sottoposti a CT adiuvante verso sola CH, non raggiungendo la significatività statistica (2).

Questi studi erano sottodimensionati per quanto riguarda la pianificazione del campione e nessuno era stato disegnato per osservare un vantaggio in OS a 5 anni del 7-10%. Inoltre, questi studi utilizzavano vecchi regimi chemioterapici, precedenti l'introduzione del Cisplatino (CDDP).

Le 6 meta-analisi condotte fino al 2006 hanno evidenziato una riduzione nel rischio di morte del 18% (*Hazard Ratio*, HR: 0.82), ma questi risultati hanno rappresentato più uno stimolo per ulteriori ipotesi di studio che una vera indicazione per i clinici (3-8).

## Meta-analisi

La prima meta-analisi di Hermans et al. del 1993 ha analizzato 11 studi randomizzati con 2.096 pazienti ed ha concluso che la CT non apporta alcun vantaggio in OS (*Odds Ratio*, OR: 88; 95% IC: 0.78-1.08); l'analisi è stata ampiamente criticata per la scelta degli studi inclusi e la successiva revisione, effettuata nel 1994, ha mostrato un vantaggio significativo della CT adiuvante con un OR di 0.82; 95% IC: 0.68-0.97 (3).

Nel 1999, la meta-analisi di Earle e Maroun eseguita su 13 studi con 1.990 pazienti ha evidenziato un vantaggio significativo con un beneficio assoluto in OS del 4% con la CT adiuvante ed un OR di morte di 0.80 (95% IC: 0.66-0.97) (4).

Nell'analisi per sottogruppi è emerso un vantaggio significativo nei pazienti con linfonodi positivi ed un più basso rischio relativo per i pazienti trattati con antracicline (4).

Nel 2000 Mari et al. hanno eseguito una meta-analisi di 20 studi condotti tra il 1983 e il 1999 su 3.568 pazienti, evidenziando una HR di 0.82 (95% IC: 0.75-0.89), p<0.001, che rappresenta una

riduzione del 18% del rischio relativo di morte, con beneficio assoluto in OS del 2-4%. Nell'analisi retrospettiva per sottogruppi, non è stata osservata alcuna differenza statistica con l'uso delle antracicline e la monoterapia con Mitomicina-C (MMC) evidenziava risultati migliori della polichemioterapia (5).

Nel 2002 Panzini et al., nella meta-analisi di 17 studi randomizzati condotti dal 1981 al 1999 in 3.118 pazienti, hanno osservato una riduzione statisticamente significativa nel rischio di morte con un OR di 0.72 (95% IC: 0.62-0.84) (6).

Nel 2001, la meta-analisi di Janunger et al. ha evidenziato un piccolo beneficio in OS con l'uso della CT adiuvante, includendo studi occidentali ed asiatici (OR: 0.84; 95% IC: 0.74-0.96); quando gli studi occidentali sono stati analizzati separatamente, non veniva più osservato alcun vantaggio (OR 0.96; 95% IC: 0.83-1.12), mentre negli studi asiatici il beneficio rimaneva significativo (OR 0.59; 95% IC: 0.44-0.76) (7).

Nello stesso anno, è stata pubblicata da Hu et al. un'altra revisione sistematica di 14 studi clinici su 4.543 pazienti trattati con CT endovenosa dopo gastrectomia verso solo CH, includendo studi randomizzati e non, con CT adiuvante, chemioipertermia intraperitoneale, radioterapia (RT) o chemioimmunoterapia (CTI). L'effetto della CT endovenosa è risultato migliore della sola CH (OR: 0.56, 95% IC: 0.40-0.79, p=0.0008), ma l'evidenza di questa meta-analisi non è sufficientemente alta per la ridotta qualità della metodologia degli studi inclusi (8).

Globalmente, le meta-analisi suggeriscono un incremento assoluto del 4% in OS a 5 anni con l'uso della CT adiuvante, ma la rilevanza clinica del dato si perde nelle critiche metodologiche agli studi analizzati (mancata raccolta di dati individuali dei pazienti, bias di pubblicazione, differenze nella popolazione dei pazienti e nei criteri di inclusione degli studi, ecc.). Nessuna di queste meta-analisi aveva inoltre incluso studi di terapia adiuvante con chemioterapici di terza generazione, come i regimi contenenti CDDP.

E' bene ricordare, a tale proposito, che nessuna meta-analisi è in grado di consegnarci una verità assoluta, ma solo relativa agli studi esaminati ed al momento storico nel quale sono stati condotti.

Inoltre, l'uso dell'OR di morte come obiettivo primario di confronto utilizzato in 5 delle 6 meta-analisi non è adeguato per la valutazione della *time-to-event analysis*; come viene infatti suggerito dalla

Cochrane Collaboration, l'HR è più appropriato per sintetizzare l'effetto del trattamento (9).

Le 2 meta-analisi più recenti comprendono anche gli studi con farmaci di ultima generazione. La prima meta-analisi condotta da Sun et al. ha incluso 12 studi randomizzati (3.809 pazienti) presenti nella letteratura inglese e cinese degli ultimi 10 anni (1997-2007). Sono stati esclusi dall'analisi gli studi non randomizzati, le *review* e quelli con trattamenti intraperitoneali, con CTI, RT-CT, CT intra-arteriosa e CT neoadiuvante. L'effetto della CT adiuvante è stato valutato in termini di HR. La CT ha evidenziato un vantaggio in termini di OS con un HR di 0.78 (95% IC: 0.71-0.85, p<0.001); l'analisi per sottogruppi ha osservato che il vantaggio della CT non è influenzato dall'infiltrazione tumorale nella parete gastrica (T), dalle metastasi linfonodali (N), dal tipo di linfoadenectomia (D), dalla distribuzione geografica dei pazienti o dalla via di somministrazione del farmaco (orale o infusiva). In tutti gli studi inclusi nella meta-analisi, il trattamento CT prevedeva fluoropirimidine per via orale oppure endovenosa (10).

La meta-analisi, basata su dati individuali dei pazienti (IPD), pubblicata recentemente su JAMA da Buyse et al., ha incluso 6.390 pazienti, in 31 studi randomizzati di terapia adiuvante, che avevano concluso l'arruolamento alla fine del 2003 (escludendo gli studi di RT, CT intraperitoneale e CTI). Al 2010, l'analisi effettuata in 17 studi (3.838 pazienti) con un follow-up (F-UP) mediano di 7 anni ha mostrato un vantaggio in OS con la CT adiuvante, con un HR di 0.82, 95% IC: 0.76-0.90, p<0.001. Tale beneficio veniva documentato principalmente negli studi che impiegavano una fluoropirimidina. L'analisi ha inoltre evidenziato una peggiore prognosi nei pazienti d'età > 66 anni (HR: 1.51, 95% IC: 1.31-1.73), con performance status (PS) uguale a 2 (HR: 1.71, 95% IC: 1.35-2.15), con lo stadio più avanzato di malattia (HR: 1.41 per unità 95% IC: 1.35-1.46) e T > 1 (HR: 1.57 per unità, 95% IC: 1.47-1.67). Veniva osservata anche una forte influenza sulla prognosi della distribuzione geografica dei pazienti: gli asiatici presentavano una migliore OS rispetto agli occidentali (HR: 0.30, 95% IC: 0.26-0.34 e HR: 1.26, 95% IC: 1.13-1.41) (11) (Tabella 1).

Tabella 1 Meta-analisi degli studi di chemioterapia adiuvante nel carcinoma gastrico operato

Autori	N. pazienti	N. studi	HR (95%IC)	OR (95%IC)
Hermans et al. '93 (3)	2.096	11		0.88 (0.78-1.08)
'94 *				0.82 (0.68-0.97)
Earle-Maroun '99 (4)	1.990	13		0.80 (0.66-0.97)
Mari et al. '00 (5)	3.658	20	0.82 (0.75-0.89) p<0.001	
Panzini et al. '02 (6)	3.118	17		0.72 (0.62-0.84)
Janunger et al. '01 (7)	-	21		0.84 (0.74-0.96) 0.96 (0.83-1.12) W 0.58 (0.44-0.76) A
Hu et al. '02 (8)	4.543	14		0.56 (0.40-0.79) p=0.0008
Sun et al. '09 (10)	3.809	12	0.78 (0.71-0.85) p<0.001	
Buyse et al. '10 ** (11)	6.390	31	0.82 (0.76-0.90) p<0.001	

<sup>\*</sup> Personal communication

Legenda: HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio: IC: Intervallo di Confidenza;

W: Studi occidentali; A: Studi asiatici

## Studi con nuovi regimi chemioterapici

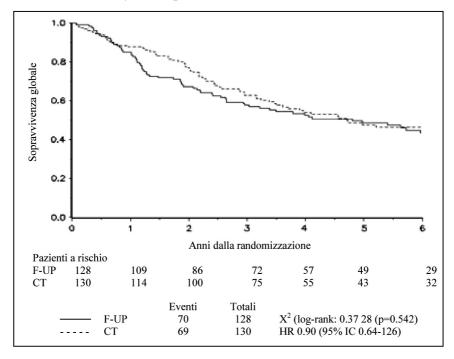
Dopo le prime meta-analisi degli studi degli anni '90, nuovi regimi terapeutici contenenti CDDP sono stati valutati in 5 studi clinici randomizzati. Lo studio di fase III randomizzato dell'ITMO (*Italian trials in Medical Oncology Group*) in 274 pazienti con tumore gastrico radicalmente operato a peggior prognosi (N+ o T3/4) ha valutato il trattamento adiuvante con la combinazione EAP (Etoposide, Adriamicina e CDDP) seguito da 5-Fluorouracile (5FU) e Leucovorin (LV) (secondo la schedule di Machover) verso solo F-UP. I risultati non hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa in OS a 5 anni (52% nel braccio di trattamento vs 48% nel gruppo di controllo), né in sopravvivenza libera da malattia (DFS) (49% e 44%). Nel sottogruppo dei pazienti con interessamento linfonodale (N+ > 6 linfonodi) è stata riscontrata una significativa differenza in OS (42% vs 20%).

<sup>\*\*</sup> Meta-analisi su dati individuali

Lo studio era stato pianificato per valutare una differenza del 15% nella OS a 5 anni (30% CH vs 45% CT), ma in entrambi i gruppi i dati di OS sono risultati superiori a quelli attesi (12).

Il GOIRC (Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica) ha randomizzato 258 pazienti con diagnosi di adenocarcinoma gastrico [stadio IB, II, IIIA e B, o IV (T4N2M0)] a ricevere 4 cicli di CT con lo schema PELF (5FU, Epirubicina, CDDP, LV) verso solo F-UP. Dopo un F-UP mediano di 72.8 mesi, il 49.6% dei pazienti era ricaduto ed il 53.9% deceduto. Il trattamento CT non ha evidenziato un incremento statisticamente significativo in DFS (HR: 0.92; 95% IC: 0.66-1.27), né in OS (HR: 0.90; 95% IC: 0.64-1.26) (Figura 1). Nell'analisi retrospettiva sono risultati fattori prognostici indipendenti, l'età come variabile in continuo, la diffusione metastatica ai linfonodi (N2/N3) ed il numero di linfonodi asportati (> 15).

Figura 1 Curva di sopravvivenza nei pazienti trattati con CT adiuvante con PELF nello studio GOIRC randomizzato verso follow-up. JNCI 2008



In questo studio, l'effetto osservato con la CT è stato modesto (riduzione del 10% nel *hazard* di morte o recidiva) e coerente con i risultati delle meta-analisi fino ad allora pubblicate (13).

Il GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinoma dell'Apparato Digerente) ha valutato in uno studio clinico randomizzato di fase III, 397 pazienti sottoposti a CT adiuvante con lo schema PELF settimanale verso la CT con 5FU/LV, secondo il regime Machover. I risultati osservati hanno riportato un rischio di morte con il PELF non statisticamente differente dal braccio di controllo (HR: 0.89; 95% IC: 0.65-1.23). Nell'analisi per sottogruppi è stato riscontrata una OS peggiore per i pazienti con > 6 linfonodi positivi (HR: 4.09, 95% IC: 2.86-5.84), mentre il numero di linfonodi asportati non aveva valore prognostico nella casistica in studio.

L'alto tasso di OS osservato in entrambi i trattamenti, probabilmente correlato all'alto livello qualitativo della CH eseguita, ha limitato il potere statistico dello studio nel valutare differenze di *outcome* nei due gruppi (14). Un altro dato, possibilmente in grado di spiegare la mancata efficacia del trattamento, è rappresentato dalla non ottimale fattibilità dello schema utilizzato.

Il gruppo francese FFCD (*Federation Francophone de la Cancerologie Digestive*) ha randomizzato 205 pazienti tra CH ed CT adiuvante con CDDP e 5FU, non evidenziando alcuna differenza statisticamente significativa in termini di OS e DFS. I risultati a 7 anni hanno mostrato una riduzione del rischio relativo del 26% per la OS con una differenza assoluta del 9.5% (15).

Il GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ha valutato 228 pazienti in uno studio clinico randomizzato utilizzando lo schema ELFE (Epirubicina, LV, 5FU ed Etoposide) non contenente CDDP, somministrata per 6 cicli, osservando un HR di 0.91 (95% IC: 0.69-1.2). Nel sottogruppo di pazienti con linfonodi positivi è stato riportato un HR di morte di 0.84; 95% IC: 0.69-1.01 (16).

Nell'analisi combinata dei due studi condotti dall'EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gastrointestinal*) e dall'ICCG (*International Collaborative Cancer Group*) in 397 pazienti, che hanno confrontato la CH con la CT adiuvante secondo lo schema FAMTX (5FU, Doxorubicina, Metotrexate) o FEMTX (5FU, Epirubicina, Metotrexate), non è stato evidenziato alcun vantaggio sia in termini di OS a 5 anni (44% vs 43%), sia DFS (42% vs 41%, rispettivamente) (17).

Tutti questi studi erano stati pianificati nella dimensione campionaria per osservare un incremento assoluto del 15-20% in OS a 5 anni con la CT, considerando con la sola CH una OS stimata a 5 anni del 30%. Il campione dello studio risultava pertanto non adeguato per osservare una riduzione del rischio assoluto del 4%.

Jeung et al. hanno recentemente valutato la qualità degli studi clinici randomizzati sulla CT adiuvante del carcinoma gastrico presenti nella letteratura considerando tre parametri relativi al controllo degli errori, qualità dell'elaborazione dei dati e qualità del disegno dello studio. Dei 26 studi randomizzati, condotti dal 1969 al 2007, che avevano come braccio di controllo la sola CH, solo 13 avevano un indice di buona qualità (13 score 1-2+: 3 articoli 2+, 10 articoli 1+), mentre gli altri 13 sono stati classificati di bassa qualità (score-). Gli studi recentemente pubblicati hanno evidenziato una migliore qualità nell'elaborazione dei dati, ma non necessariamente nella qualità del disegno dello studio (18) (Tabella 2).

Tabella 2 Sistema di classificazione del grado di raccomandazione nelle linee guida basate sull'evidenza

Livelli	i di evidenza
1++	Meta-analisi di alta qualità, revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCT) o RCT con molto basso rischio di errore.
1+	Meta-analisi ben condotte, revisioni sistematiche o RCT o RCT con basso rischio di errore.
1-	Meta-analisi ben condotte, revisioni sistematiche o RCT o RCT con alto rischio di errore.
2++	Revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso-controllo o di coorte o studi caso controllo di alta qualità e di coorte con basso rischio di errore o fattori di confondimento ed alta probabilità che la relazione sia casuale.
2+	Studi caso-controllo ben condotti o di coorte con basso rischio di errore o fattori di confondimento e bassa probabilità che la relazione sia casuale.
2-	Studi caso-controllo e di coorte con alto rischio di errore o fattori di confondimento e significativo rischio che la relazione non sia casuale.
3	Studi non analitici, case report o serie di casi.
4	Opinione di esperti.

Grado	di raccomandazione
A	Almeno 1 meta-analisi, una revisione sistematica o RCT con <i>score</i> 1++ e direttamente applicabile ad una popolazione specifica o una revisione sistematica di RCT o un'evidenza di studi con <i>score</i> 1+ direttamente applicabile ad una popolazione specifica e che dimostri una globale consistenza dei risultati.
В	Un'evidenza che includa studi con <i>score</i> 2++ direttamente applicabile ad una popolazione specifica e che dimostri una globale consistenza dei risultati o evidenza estrapolata dagli studi con <i>score</i> 1++ o 1+.
С	Un'evidenza che includa studi con <i>score</i> 2+ direttamente applicabile ad una popolazione specifica e che dimostri una globale consistenza dei risultati o evidenza estrapolata dagli studi con <i>score</i> 2++.
D	Livello di evidenza 3 o 4 o evidenza estrapolata da studi con score 2+.

tratto da: Harbour R, Miller J. BMJ 2001; 323:334-336 (19)

L'analisi ha evidenziato un livello di raccomandazione per la CT adiuvante nel tumore gastrico, definita in base allo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (19) di tipo "A" in relazione alla valutazione di qualità della letteratura medica prodotta, che dovrebbe sempre guidare il processo decisionale del medico e la stesura di linee guida basate sull'evidenza.

Gli studi condotti nei Paesi Asiatici rispetto a quelli Occidentali hanno evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS con l'impiego della CT adiuvante, che potrebbe essere ascritto alle differenze evidenziate nelle due popolazioni relativamente alla sede del tumore primitivo, all'alta incidenza di stadi precoci di malattia, all'accurata valutazione dello *staging* pre-operatorio ed alla estesa linfoadenectomia (> D2) eseguita od alla diversa biologia del tumore. In Giappone, Sakuramoto et al. hanno randomizzato 1.059 pazienti con tumore gastrico (stadio II o III), sottoposti a gastrectomia e dissezione linfonodale estesa, a CT con una fluoropirimidina orale (S-1) verso solo F-UP. I pazienti ricevevano 4 settimane di trattamento ogni 6 settimane per la durata complessiva di 1 anno.

Lo studio ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo in OS a 3 anni con la CT (80.1% per la CT vs 70.1% per la sola CH; HR: 0.68; 95% IC: 0.52-0.87; p=0.003) con una bassa incidenza di effetti collaterali. La DFS a 3 anni è stata del 72.2% per il gruppo

trattato verso 59.6% per il gruppo di controllo (HR: 0.62; 95% IC: 0.50-0.77; p<0.001) (20).

Il vantaggio associato al trattamento adiuvante va contestualizzato nell'ambito geografico e culturale specifico, correlato allo standard chirurgico giapponese ed interpretato con cautela nella popolazione non-giapponese per il diverso profilo farmacocinetico del farmaco (21). L'analisi farmacoeconomica condotta in Giappone per l'uso dell'S-1 nella terapia adiuvante del tumore gastrico ha evidenziato un rapporto costo-efficacia favorevole rispetto ad altri interventi oncologici come la CH (22).

Stante la difficoltà nell'applicare i risultati ottenuti in un differente ambito geografico, in Italia è stato condotto uno studio randomizzato multicentrico intergruppo, che ha reclutato 1.100 pazienti sottoposti a chirurgia radicale per carcinoma gastrico e giunzione gastroesofagea. L'obiettivo era quello di confrontare un trattamento definito di riferimento, comprendente Fluorouracile ed Acido Folinico (regime de Gramont), con regimi contenenti farmaci innovativi (schema FOLFIRI seguito da Cisplatino e Docetaxel) dimostratisi efficaci nella malattia in fase avanzata (24).

Il razionale su cui si è basato tale progetto è:

- 1. i precedenti studi condotti da gruppi Italiani (ITMO, GISCAD, GOIM e GOIRC) non hanno dimostrato un beneficio con un livello di significatività statistico, ma il punto di HR stimato era in linea con i risultati delle meta-analisi;
- 2. la scelta del braccio di controllo con FU/LV, basata nel 2004 sui dati delle meta-analisi degli studi pubblicati, nel 2010 viene riconfermata anche dalla recente meta-analisi;
- 3. la combinazione FOLFIRI presenta un profilo di tollerabilità con minore tossicità ematologica, renale e neurologica rispetto a combinazioni contenenti Cisplatino;
- 4. lo schema Taxotere (TXT), Cisplatino e 5FU è attivo;
- 5. Irinotecan o Docetaxel combinato a 5FU e/o a Cisplatino rappresentavano regimi di promettente efficacia nel trattamento della malattia avanzata;
- 6. lo studio ITMO ha documentato la fattibilità di una somministrazione sequenziale di due schemi con farmaci a differenti profili di tollerabilità. Rappresenta il più ampio studio di terapia

adiuvante condotto. Tutti i pazienti hanno ricevuto un'adeguata chirurgia e nel 55% dei casi erano esaminati > 25 linfonodi. Il regime sequenziale ha una minore tollerabilità rispetto al FU/LV, ma presenta una soddisfacente *compliance* in fase adiuvante. I dati di efficacia saranno presentati al raggiungimento di 636 eventi.

### Conclusioni

Ad oggi, la sola CH non è più il trattamento standard per i pazienti con tumore gastrico resecabile in stadio II e III. Il confronto dei risultati degli studi di terapia adiuvante (sia CT sia trattamenti multimodali comprendenti RT o CT perioperatoria), effettuati in popolazioni geograficamente diverse (Asiatici vs Occidentali), non è proponibile per differenze nella storia naturale della malattia (23) e nell'approccio diagnostico e terapeutico alla patologia. Lo standard di trattamento ottimale non può ancora essere definito e, verosimilmente, varia in base alla diversa etnia della popolazione trattata.

### **BIBLIOGRAFIA**

- Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterology 2006; 12:354-362
- 2. Roth AD. Curative treatment of gastric cancer: towards a multidisciplinary approach? *Crit Rev Oncol Hematol 2003; 46:59-100*
- 3. Hermans J, Bonekamp JJ, Bon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, van de Velde CJ. Adjuvant therapy after resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11:1441-47
- 4. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer 1999*; 35:1059-64
- 5. Mari M, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, Cascinu S, Barni S, Labianca R, Torri V. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis for published randomized trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo studio dei carcinomi dell'apparato digerente). *Ann Oncol* 2000; 11:837-843
- 6. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, Arcangeli V, Drudi G, Canuti D, Fochessati F, Ravaioli A. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori 2002; 88:21-27*

- 7. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol 2001;* 40:309-26
- 8. Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, Zhang B, Tian J, Chen JP, Wang L, Wang CH, Chen HJ, Li YP. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of centrally randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2002; 8:1023-1028
- 9. Higgins JPT, Green S. Handbook for systematic reviews of interventions version 50.2 (updated Sept 2009). http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm
- 10. Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Brit J Surg 2009;* 96:26-33
- 11. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP,Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010 May 5: 303(17):1729-37
- 12. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Beretta E, Bozzetti F, Bordogna G, Aitini E, Fava S, Schieppati G, Pinotti G, Visini M, Ianniello G, Di Bartolomeo M. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomized study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. Ann Oncol 2002; 13:299-307
- 13. Di Costanzo F, Gasperoni S, Manzione L et al. Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized phase III trial conducted by GOIRC. *J Natl Cancer Inst 2008; 100:388-398*
- 14. Cascinu S, Labianca R, Barone C, Santoro A, Carnaghi C, Cassano A, Beretta GD Catalano V, Bertetto O, Barni S, Frontini L, Aitini E, Rota S, Torri V, Floriani I; Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst 2007; 99:601-607
- 15. Bouchè O, Ychou M, Burtin P, Bedenne L, Ducreux M, Lebreton G, Baulieux J, Nordlinger B, Martin C, Seitz JF, Tigaud JM, Echinard E, Stremsdoerfer N, Milan C, Rougier P. Adjuvant chemotherapy with 5-fluoruracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). Ann Oncol 2005; 16:1488-1497
- 16. De Vita F, Giuliani F, Orditura M F, Maiello E, Galizia G, Di Martino N, Montemurro F, Carteni G, Manzione L, Romito S, Gebbia V, Ciardiello F, Catalano G, Colucci G. Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric

- cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study). *Ann Oncol 2007; 18:1354-1358*
- 17. Nitti D, Wils J, Guimares Dos Santos J, Fountzilas G, Conte PF, Sava C, Tres A, Coombes RC, Crivellari D, Marchet A, Sanchez E, Bliss JM, Homewood J, Couvreur ML, Hall E, Baron B, Woods E, Emson M, van Cutsem E, Lise M. Randomized phase III trial of FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and ICCG. *Ann Oncol* 2006; 17:262-269
- 18. Jeung HC, Rha SY, Shin SJ, Ahn JB, Roh JK, Park CH, Noh SH, Chung HC. Postoperative adjuvant chemotherapy chemotherapy of gastric cancer: scrutiny into the clinical evidence based on quality assessment of medical literature of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63(5):919-927
- 19. Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. A new system for grading recommendation in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323:334-336
- 20. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K, for the ACTS-GC Group\*. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357:1810-20
- 21. Chu QS, Hammond LA, Schwartz G, Ochoa L, Rha SY, Denis L, Molpus K, Roedig B, Letrent SP, Damle B, De Cillis AP, Rowinsky EK. Phase I and pharmacokinetic study of the oral fluoropyrimidine S-1 on a once-daily-for-28-day schedule in patients with advanced malignances. *Clin Cancer Res* 2004; 10(15):4913-21
- 22. Hisashige A, Sasako M, Nakajima T. Cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy with S1, an oral fluoropyrimidine, for curatively resected gastric cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(suppl):abstr 4578
- 23. Mailey BA, Sun C, Artinyan A, Prendergast C, Pigazzi A, Ellenhorn JD, Bhatia S, Kim J. Relative outcomes for Asian-Americans with gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:abstr 3
- 24. Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Mariani L, Ferrario E, Katia D, Gevorgyan A, Zilembo N, Bordonaro R, Bochicchio AM, Massidda B, Ardizzoia A, Marini G, Aitini E, Schieppati G, Comella G, Pinotti G, Palazzo S, Cicero G, Bajetta E; Italian Trial in Medical Oncology (ITMO) Group, Villa E, Fagnani D, Reguzzoni G, Agostana B, Oliani C, Kildani B, Duro M, Botta M, Mozzana R, Mantovani G. Feasibility of sequential therapy with FOLFIRI followed by docetaxel/cisplatin in patients with radically resected gastric adenocarcinoma. A randomized phase III trial. *Oncology* 2006; 71(5-6):341-6

## 12.3 Chemioradioterapia adiuvante

#### Premessa

Il razionale all'uso della radioterapia come trattamento adiuvante alla chirurgia è in generale quello di aumentare la probabilità di controllo locale della malattia e di migliorare di conseguenza il tasso di sopravvivenza.

Per valutare quanto questa aspettativa possa realizzarsi in pratica nel cancro gastrico, occorre preliminarmente verificare due condizioni: quanto frequente è nella patologia considerata l'evenienza di una recidiva loco-regionale e quanto questa incide sulla probabilità di sopravvivenza.

Nel caso del cancro gastrico, questa valutazione è particolarmente complessa a causa della disomogeneità dei dati della letteratura.

Una prima disomogeneità riguarda la definizione di recidiva locoregionale. L'area anatomica, nella quale la ricomparsa di malattia è classificata come recidiva locale è, infatti, descritta in maniera assai varia: in alcuni studi, include la sola anastomosi ed il moncone gastrico residuo; in altri, comprende tutto il letto operatorio ed il peritoneo; in altri ancora, anche le adenopatie che compaiono nell'area della linfoadenectomia (D1 o D2) ed infine, in altri ancora, coincide con il campo di radioterapia.

Una seconda disomogeneità è rappresentata dalla diversità del campione rispetto al quale la frequenza della recidiva loco-regionale viene calcolata. Alcuni studi riportano il numero di recidive loco-regionali osservate sul totale dei pazienti che presentano una ricaduta di malattia, mentre altri fanno riferimento al totale dei pazienti operati. Molti studi chirurgici, inoltre, riportano il numero complessivo di recidive locali nella casistica totale operata senza alcun riferimento alla composizione per stadio.

Una terza disomogeneità è rappresentata dalla diversa modalità con la quale la recidiva locale è evidenziata; in alcuni studi la casistica considerata è autoptica e riguarda quindi pazienti che sono deceduti per o con cancro gastrico dopo chirurgia; in altri, è riferita a pazienti sottoposti ad un *second look* sistematico a distanza di tempo dall'exeresi chirurgica del tumore primitivo, in altri ancora, si basa su indagini cliniche e/o bioptiche, in soggetti in *follow-up*, per la comparsa di segni clinici sospetti di ripresa di malattia.

E' evidente come le cifre possano essere assai diverse in tutti questi casi.

I risultati più numerosi ed omogenei reperibili in letteratura riguardano comunque la frequenza relativa della recidiva locoregionale sul totale dei pazienti, che manifestano una ripresa di malattia dopo l'intervento (1-3). Su 100 casi, che recidivano dopo exeresi radicale di cancro gastrico, 50-70 hanno una componente locoregionale; questa, tuttavia, è l'unica manifestazione di malattia in non più di 20-25 casi; nei restanti, alla componente loco-regionale si associa una manifestazione a distanza, che più frequentemente è peritoneale. La diffusione peritoneale ed ematogena rappresenta pertanto la modalità di ricaduta più frequente nel cancro gastrico operato, verificandosi in oltre il 75% dei casi che recidivano. Da sottolineare il fatto che l'80% delle ricadute (loco-regionali od a distanza) si presenta entro i primi 2 anni dalla resezione e che il 90% dei pazienti che recidiva va incontro a morte entro 2 anni (2). Nei pochi studi chirurgici che riportano l'incidenza di recidive locali disaggregate per stadio si evidenzia che questa è correlata sia allo stadio sia al numero dei linfonodi invasi, in particolare al rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi asportati (4-6). Nei pazienti con tumore intraparietale e senza adenopatie metastatiche, il rischio di ricaduta locale come unica manifestazione di malattia varia fra il 6% e l'8%, mentre sale al 20% ed oltre nei casi con invasione della parete a tutto spessore. La sopravvivenza a 5 anni è del 40-45% nei pazienti N0, scende al 20% quando i linfonodi invasi sono  $\leq 3$  ed è inferiore al 10% quando sono > 3.

Un altro parametro, il cui peso sulla probabilità di ricaduta e sulla sopravvivenza è oggetto di discussione, è l'estensione della linfoadenectomia. Nashimoto et al. (7) considerano come standard la linfoadenectomia D2 e riportano con questa modalità una sopravvivenza libera da recidive a 5 anni superiori all'80%, con una morbilità perioperatoria non superiore al 25%. In Europa, 2 studi randomizzati (8,9) su oltre 1.000 pazienti che hanno confrontato la linfoadenectomia D2 verso la D1 non hanno rilevato differenze di sopravvivenza libera da malattia, mentre la morbilità perioperatoria è risultata nettamente maggiore dopo linfoadenectomia D2. Questa apparente contraddizione è in buona parte spiegata dalla diversa composizione delle casistiche giapponesi, dove oltre il 90% dei pazienti, probabilmente per effetto dello *screening* attuato nel loro paese, è in stadio I-II, mentre in quelle europee oltre 1/3 dei pazienti è in stadio III o IV

L'irradiazione della regione retro-peritoneale, sede dei drenaggi linfonodali dei tumori dello stomaco, rappresenta una notevole complessità quando non si dispone di tecniche adeguate per la conformazione della dose radiante. Per questa ragione i risultati riportati dai pochi studi randomizzati condotti con tecniche e volumi di radioterapia obsoleti prima degli anni '90, pur nella variabilità delle cifre, hanno evidenziato complessivamente che la probabilità di migliorare la prognosi del carcinoma gastrico con l'aggiunta alla chirurgia della sola radioterapia è stata modesta senza un evidente miglioramento della sopravvivenza.

L'assenza di un vantaggio significativo sulla sopravvivenza e sul controllo locale con la sola radioterapia è stata evidenziata nello studio del British Gastric Cancer Group, pubblicato inizialmente nel 1989 ed aggiornato nel 1994 (10), nel quale 436 pazienti sono stati randomizzati tra sola chirurgia, chirurgia seguita da radioterapia (45-50 Gy) o chirurgia seguita da chemioterapia (schema FAM). Anche se l'incidenza di recidive locali è stata inferiore nel gruppo trattato con radioterapia rispetto agli altri 2 (8% vs 19% e 27%), la sopravvivenza a 5 anni è risultata equivalente (20%, 19%, 12%). Questo studio ha anche riportato l'osservazione, che sarà poi comune a tutti gli studi successivi, della bassa compliance a qualsiasi terapia adiuvante di questi pazienti, spesso già debilitati prima dell'intervento per problemi nutrizionali ed incapaci di recuperare in tempi adeguati. In associazione alla chemioterapia, la radioterapia è stata impiegata sia come trattamento post-operatorio sia come pre-operatorio. Esistono inoltre alcuni studi con impiego della radioterapia intraoperatoria (IORT).

E' da sottolineare che la posizione anatomica dello stomaco e delle aree linfonodali di drenaggio rende particolarmente complesso il disegno dei volumi da irradiare ed impedisce la somministrazione di dosi superiori a 45 Gy-50 Gy; gli organi da considerare a rischio sono in particolare i reni, il fegato ed il midollo spinale.

# Chemioradioterapia (CTRT) post-operatoria

Due soli studi randomizzati pubblicati prima del 2000 (11,12) hanno confrontato la sola chirurgia verso la CTRT post-operatoria, entrambi su casistica molto limitata (inferiore a 100 pazienti divisi in due bracci), senza portare a nessuna conclusione. La base scientifica per l'uso della chemioradioterapia (CTRT) nel cancro gastrico è stata fornita dallo studio statunitense INT 0116 dello SWOG 9.008,

pubblicato nel 2001 ed aggiornato nel 2004 (13). In questo studio, 556 pazienti sottoposti a resezione R0, che presentavano all'esame del pezzo operatorio invasione dei linfonodi e/o estensione extraparietale della malattia, sono stati randomizzati a solo follow-up (275) oppure a trattamento adiuvante post-operatorio (281); questo comprendeva 1 ciclo di chemioterapia con 5FU-LV con schema Mayo Clinic, seguito, a partire dal giorno 28, da radioterapia ad una dose di 45 Gy in 25 sedute, concomitante a 2 cicli di 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> e LV 20 mg/m<sup>2</sup> (primi 4 e ultimi 3 giorni di irradiazione) e quindi da ulteriori 2 cicli di 5FU-LV. Lo studio ha dimostrato un significativo vantaggio nel gruppo sottoposto a radiochemioterapia post-operatoria sia della OS (50% vs 41%, p=0.005), sia della DFS (48% vs 31%, p=0.001) a 3 anni; il vantaggio risultava riferibile ad una riduzione delle recidive locali (7% vs 19%) e regionali (27% vs 46%); l'incidenza di metastasi a distanza era equivalente (13% vs 12%). Il trattamento adiuvante CTRT era accompagnato da una tossicità acuta ≥ G3 non trascurabile, sia ematologica (54%) sia intestinale (33%), con una compliance pari al 64%.

I risultati dello studio INT, pur essendo sottoposti a numerose critiche riguardanti l'elevata percentuale di trattamenti non completati, la bassa percentuale (10%) di linfoadenectomie di tipo D2 e l'alta percentuale (54%) di linfoadenectomie D0, hanno fortemente influenzato la politica di trattamento nel cancro gastrico negli USA, affermando la CTRT post-operatoria come trattamento di riferimento in presenza di pN+ o pT3.

Un'importante conferma che il beneficio della CTRT post-operatoria è indipendente dal tipo di linfoadenectomia è venuta da uno studio monoistituzionale sudcoreano (14) su 544 pazienti, tutti sottoposti a linfoadenectomia D2 ed allo stesso regime dello studio INT 0116, confrontati con un gruppo parallelo non randomizzato di 446 pazienti sottoposti nello stesso periodo a sola chirurgia; nel primo gruppo è risultata significativamente inferiore l'incidenza di recidive locoregionali (14.9% vs 21.7%); non significativa la differenza di sopravvivenza globale a 5 anni (57.1% vs 51%) e quella libera da progressione (54.5% vs 47.9%).

L'effetto favorevole della radioterapia post-operatoria è stato riportato anche in un'analisi dei dati contenuti nel *database* statunitense del SEER (15), relativa alla popolazione di pazienti operati per carcinoma gastrico nel periodo 1988-2003 privi di metastasi a distanza, per i quali erano disponibili informazioni complete riguardanti lo stadio, il

grading, il numero dei linfonodi asportati e l'esecuzione o meno della radioterapia; nei pazienti che avevano ricevuto una radioterapia postoperatoria, il rischio di ricaduta era significativamente inferiore (hazard risk 0.72) (Tabella 1).

Tabella 1 Studi di chemioradioterapia post-operatoria

Autore	Studio	Trattamento	N. pz.	<i>OS</i> (%)	MS (mesi)	RL (%)	DFS (%)
Moertel (11)	Random	Chir Chir → CTRT	39 23	4 23		54 37	
Dent (12)	Random	Chir Chir → CTRT	31 35	32 26			
McDonald (13)	Random	Chir Chir → CTRT	275 281	41 50		19 7	31 48
Kim (14) Retrospettivo Chir Chir -		Chir Chir → CTRT	446 544	51 57		22 15	48 55
Castaldo (15)	Population based	$\begin{array}{ccc} \text{Chir} & \text{IIIA} \\ \text{Chir} \rightarrow \text{RT/CTRT} \\ \text{Chir} & \text{IIIB} \\ \text{Chir} \rightarrow \text{RT/CRT} \end{array}$	2.717 980 1.119 507		18 26 12 18		

Chir: Chirurgia; CTRT: Chemioradioterapia; OS: Overall Survival; MS: Median Survival; RL: Recidive Locali: DFS: Disease Free Survival.

Dopo lo studio INT, numerosi altri studi di fase I e II sono stati sviluppati, finalizzati a sostituire il 5FU a bolo con l'infusione continua meglio tollerata (16,17) o con la Capecitabina (18) ed a potenziare l'effetto sistemico della chemioterapia con l'aggiunta del Cisplatino (19) o del Paclitaxel (20) a 5FU ed a valutare il ruolo dell'estensione della linfoadenectomia (21). In tutti gli studi, la chemioradioterapia concomitante era preceduta da uno o più cicli di sola chemioterapia. I risultati ottenuti possono essere sintetizzati nei seguenti punti:

pur in assenza di un braccio comparativo di sola chirurgia, perché
ritenuto non etico dopo i risultati dello studio INT, in tutti gli studi
l'incidenza di recidive locali e la sopravvivenza sono risultate
complessivamente migliori rispetto alle casistiche storiche con sola
chirurgia;

- nello studio mirato a valutare il ruolo dell'estensione della linfoadenectomia, il vantaggio della CTRT post-operatoria sull'incidenza di recidive locali, rispetto allo studio storico di sola chirurgia preso a confronto, ha riguardato solo il gruppo con linfoadenectomia D1 (2% vs 18%), mentre non è stato apprezzabile in quello con linfoadenectomia D2 (12% vs 13%); il limitato numero di casi considerato in questo studio può spiegare la discordanza di questo dato con le conclusioni dello studio sudcoreano (14) che, se pur ugualmente retrospettivo, si basa su una più larga casistica trattata nella stessa istituzione;
- si è confermata la difficoltà di completare il trattamento adiuvante in una percentuale di pazienti superiore al 30%;
- la tolleranza della fluoropirimidina orale è risultata, in linea di massima, migliore rispetto al 5FU in infusione continua;
- l'impiego di 2 farmaci è associato ad una maggiore tossicità, sottolineando l'importanza di un attenta selezione e di un accurato monitoraggio dei pazienti;
- si è evidenziata la possibilità di ridurre l'estensione del territorio linfonodale da irradiare in rapporto alla sede del tumore primitivo, migliorando la tolleranza al trattamento; indispensabile è, a questo scopo, una buona trasmissione di informazioni dal chirurgo al radioterapista.

In conclusione, esistono risultati sufficientemente dimostrativi dell'efficacia della CTRT post-operatoria sull'incidenza di recidive locali e sulla sopravvivenza, in presenza di linfonodi invasi od invasione extraparietale della malattia; il vantaggio sembra maggiore nei pazienti con linfoadenectomia D1, ma non ci sono a questo proposito risultati sufficientemente indicativi anche perché esistono pareri discordi sul significato prognostico della linfoadenectomia D2. A questi vantaggi, si contrappone la considerevole tossicità della

radiochemioterapia in questi pazienti, la difficoltà talora di iniziare il trattamento dopo un intervallo dalla chirurgia non troppo lungo e la bassa percentuale di pazienti che riescono a completare il trattamento come previsto.

Questo ha reso molti oncologi europei riluttanti ad accettare la Linea Guida Statunitense, favorendo un approccio di sola chemioterapia, sulla base di alcune meta-analisi che hanno dimostrato un lieve, ma significativo, vantaggio sulla sopravvivenza.

Al momento, in sostanza, i 2 regimi di trattamento adiuvante (chemioterapia e CTRT) sembrano fornire risultati non molto dissimili e si pongono come alternativi. Studi (CRITICS, CALGB 80101, ITACA-S) sono attualmente in corso con lo scopo di valutare se sia possibile migliorare ulteriormente i risultati con la combinazione di una chemioterapia neoadiuvante ed adiuvante alla CTRT postoperatoria (23).

## CTRT pre-operatoria

Il razionale del trattamento pre-operatorio è rappresentato dall'elevata percentuale di casi che all'intervento primario risultano non radicali (30-40% degli interventi) e dal rischio elevato di recidiva locale che accompagna la resezione non radicale. Rispetto all'approccio postoperatorio, ha il vantaggio di poter identificare la massa tumorale consentendo una più precisa contornazione del volume da irradiare, di non avere interferenze con la morbilità post-operatoria e di poter identificare i casi non responsivi, che progrediscono durante la fase pre-operatoria. Sono disponibili due studi randomizzati con CTRT pre-operatoria, uno cinese (24) ed uno irlandese (25), entrambi non recenti e riguardanti soltanto lesioni della giunzione gastroesofagea. Nel primo, 370 pazienti con neoplasie a sede cardiale sono stati randomizzati a sola chirurgia od a radioterapia pre-operatoria, con una dose di 40 Gy in 20 sedute seguita da chirurgia; il gruppo trattato con terapia combinata ha presentato meno recidive loco-regionali (39% vs 52%) ed una più elevata sopravvivenza a 5 e 10 anni (30% e 20% vs 20% e 14%), con un modesto aumento della morbilità perioperatoria. Nel secondo. pazienti con 113 adenocarcinomi dell'esofago, di cui 40 a sede cardiale, sono stati randomizzati tra sola chirurgia e chirurgia preceduta da 2 cicli di 5FU e Cisplatino, uno dei quali concomitante a radioterapia alla dose di 40 Gy in 20 sedute; anche in questo secondo studio, la sopravvivenza a 3 anni era significativamente superiore nel gruppo trattato con CTRT preoperatoria (37% vs 7%).

Per quanto riguarda il cancro gastrico a sede non esclusivamente cardiale, sono disponibili tre studi randomizzati (26-28), che hanno impiegato uno schema ipofrazionato (20 Gy in 4-5 frazioni); in uno di essi, è stata aggiunta una radioterapia intra-operatoria ed in un altro l'ipertermia. La sopravvivenza è risultata superiore nei gruppi trattati nei primi due studi ed immodificata nel terzo. In una recente meta-analisi (29), che ha incluso i dati di 4 studi randomizzati (15,26-28),

i risultati di sopravvivenza a 5 anni sono risultati a favore del trattamento pre-operatorio con un rischio relativo pari a 1.39. Si sottolinea in questa analisi l'importanza di considerare la sopravvivenza a 5 anni e non quella a 3 anni. I pazienti che vanno incontro a morte entro i primi 2-3 anni rappresentano, infatti, una coorte a prognosi particolarmente sfavorevole con precoce diffusione metastatica, sui quali la probabilità di un effetto da parte del trattamento CTRT è molto basso (Tabella 2).

Tabella 2 Studi di chemioradioterapia pre-operatoria

Autore	Studio	Trattamento	N. pz.	Res R0 (%)	<i>OS</i> (%)	MS (mesi)	RL (%)
Zhang (24)	Random	Chir CTRT → Chir	199 171	79 89	20 30	5 11	52 39
Walsh (25) Random L		Chir CTRT → Chir	55 58		7 37	11 16	
Shchepotin (26) Random		Chir RT+Hyp → Chir	100 98		30 51		
Skoropad (27) Random		Chir RT → Chir	77 55		80 74		
Skoropad (28) Random		Chir RT → Chir+IORT	59 53		64 61		

Chir: Chirurgia; RT: Radioterapia; CTRT: Chemioradioterapia; OS: *Overall Survival*; MS: *Median Survival*; RL: Recidive Locali; Res R0: Resezioni Radicali; IORT: Radioterapia intra-operatoria; Hyp: Ipertermia.

Negli ultimi 5 anni, un certo numero di studi di fase II (30-33) ha associato la radioterapia pre-operatoria con dosi di 40 Gy-45 Gy ad una combinazione di 5FU con Cisplatino o Paclitaxel o dopo 1-2 cicli di induzione, in pazienti con neoplasie avanzate clinicamente classificate come T3 e/o N+. Il risultato di maggior interesse è rappresentato dall'elevato numero di remissioni patologiche complete rilevate all'intervento, pari al 20%, 26% e 30% dei pazienti in 3 degli studi citati, che avevano impiegato radioterapia con frazionamento convenzionale, ed al 5% nello studio con radioterapia iperfrazionata. Risultati comparabili sono stati riportati anche con l'associazione del Cisplatino al derivato del 5FU, registrato con il nome di S-1,

dimostratosi particolarmente efficace nel trattamento delle forme metastatiche (34). Pur trattandosi di casistiche numericamente limitate e verosimilmente selezionate, il risultato documenta la potenziale buona responsività di questa neoplasia al trattamento combinato chemioradioterapico (Tabella 3).

Tabella 3 Studi di chemioradioterapia pre-operatoria sequenziale a chemioterapia

Autore	Studio	Trattamento	N. pz.	Res R0 (%)		<i>os</i> (%)	MS (mesi)	RL (%)
Ajani (31)	fase II	$CT \rightarrow CTRT \rightarrow Chir$	33	82	30	39	34	
Ajani (33)	fase II	$CT \rightarrow CTRT \rightarrow Chir$	43	77	26			19
Ajani (30)	fase II	$CT \rightarrow CTRT \rightarrow Chir$	41	78	20	68		
Allal (32)	fase II	$CT \rightarrow CTRT \rightarrow Chir$	19		5			

Chir: Chirurgia; CT: Chemioterapia; CTRT: Chemioradioterapia; OS: *Overall Survival*; MS: *Median Survival*; RL: Recidive Locali; Res R0: Resezioni Radicali; pCR: Risposte patologiche complete.

## Radioterapia intra-operatoria (IORT)

Il potenziale interesse della IORT è rappresentato dalla possibilità che questa tecnica offre di proteggere dall'irradiazione gli organi addominali più radiosensibili ed in particolare il rene sinistro, evitando il rischio di sequele tardive nei pazienti che sopravvivono. Il volume di trattamento che può essere realizzato con la IORT è tuttavia molto limitato e può non essere sufficiente a coprire tutta l'area anatomica a potenziale rischio di malattia microscopica residua. I tre principali studi randomizzati disponibili hanno confrontato chirurgia verso chirurgia + IORT (35), chirurgia verso chirurgia + IORT seguita da radiochemioterapia a fasci esterni (36) e chirurgia + IORT seguita da radiochemioterapia verso chirurgia seguita da radiochemioterapia (37). Nel primo studio, un vantaggio significativo è stato evidenziato con IORT rispetto a sola chirurgia sulla sopravvivenza a 5 anni nei

pazienti in stadio IV (15% vs zero); negli altri 2 studi, i pazienti nel cui trattamento era compresa la IORT hanno avuto meno recidive loco-regionali (44% vs 92% e 23% vs 37% rispettivamente), ma nessun vantaggio sulla sopravvivenza.

### Conclusioni

Complessivamente, i risultati degli studi precedentemente riportati portano alle seguenti conclusioni:

- la riduzione dell'incidenza di recidive loco-regionali e l'osservazione di risposte patologiche complete con CTRT post e pre-operatoria nel cancro gastrico dimostrano che tale trattamento è attivo in questa patologia in misura equivalente a quanto riportato per il cancro del retto;
- 2. la modalità post-operatoria è supportata da un largo studio randomizzato, che ha documentato un significativo vantaggio sull'incidenza di recidive loco-regionali e sulla sopravvivenza ed è considerata negli Stati Uniti il trattamento adiuvante standard nei casi pT3 e/o pN+;
- 3. ci sono indicazioni che tale vantaggio riguardi prevalentemente i pazienti sottoposti a linfoadenectomia più limitata (tipo D1), mentre è oggetto di verifica dopo linfoadenectomia estesa;
- 4. l'adiacenza allo stomaco di organi critici, la cui inclusione nel volume irradiato può produrre effetti tardivi dannosi importanti, rende particolarmente complessa la procedura di contornazione e di trattamento, specie dell'area linfonodale. La disponibilità in molti Centri di tecniche radioterapiche conformazionali e la migliore definizione delle terapie di supporto hanno contribuito a ridurre la morbilità acuta legata al trattamento radiante. E' sempre opportuno che la CTRT nel cancro dello stomaco sia eseguita in Centri con volumi di attività significativi;
- 5. con la modalità pre-operatoria mancano studi randomizzati equivalenti su larga casistica; l'indicazione consolidata riguarda i tumori della regione cardiale, nei quali ha dimostrato un significativo vantaggio su sopravvivenza e recidive locali. Migliori sono, con questa modalità, la tolleranza acuta e la *compliance*;
- 6. il ruolo della IORT non è documentato con un sufficiente grado di evidenza e deve rimanere oggetto di studio;

- 7. in Europa la più consolidata consuetudine a praticare la chemioterapia adiuvante ha condotto a favorire questa modalità rispetto alla CTRT post-operatoria;
- 8. è probabile che la via ottimale sia rappresentata dall'impiego sequenziale di entrambe le modalità terapeutiche, con l'obiettivo di agire sia sulla componente loco-regionale sia su quella sistemica;
- 9. gli studi attualmente in corso sono rivolti a determinare se una chemioterapia adiuvante pre e/o post-operatoria possono migliorare i risultati della CTRT post-operatoria.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8(1):1-11
- 2. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 240:808-16
- 3. Yoo CH, Noh SH, Shin DW et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg 2000; 87:236-42*
- 4. Schwarz RE, Zagala-Nevarez K. Recurrence patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:394-400
- Landry J, Tepper JE, Wood WC et al. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990: 19:1357-62
- Berger AC, Wilson M, Rosato EL et al. Increasing number of positive lymph nodes (LN) and ratio of positive to examined LN (LN ratio) is associated with worse prognosis in patients undergoing esophagectomy for esophageal/GE junction carcinoma. ASCO GI Symposium 2007, Abstract 26
- 7. Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with Mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosa-negative gastric cancer. Japan Clinical Oncology Group 9206-1. *J Clin Oncol* 2003; 21:2282-7
- 8. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Brit J Cancer 1999*; 79:1522-30

- 9. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H et al. Extended Lymph Node Dissection for Gastric Cancer: Who May Benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2069-77
- 10. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343:1309-12
- 11. Moertel CG, Childs DS, O'Fallan JR et al. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984. 2:1249-54
- 12. Dent DM, Werner ID et al. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979; 44:385-91
- 13. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med 2001; 345:725-30*
- 14. Kim S, Lim DH, Lee J et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1279-85
- 15. Castaldo ET, Greco JA, Feurer ID et al. Adjuvant radiation therapy improves survival for surgically resected gastric adenocarcinoma: A population based study. ASCO GI Symposium 2007, Abstract 4
- Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli G, Angelini F, Marchetti P, Tirindelli Danesi D. Postoperative adjuvant chemoradiation in completely resected locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:1069-75
- 17. Dahan L, Atlan D, Bouché O, Mitry E, Ries P, Artru P, Richard K, Lledo G, Nguyen T, Rougier P, Seitz JF. Postoperative chemoradiotherapy after surgical resection of gastric adenocarcinoma: can LV5FU2 reduce the toxic effects of the MacDonald regimen? A report on 23 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29:11-5
- 18. Jansen EP, Boot H, Saunders MP, Crosby TD, Dubbelman R, Bartelink H, Verheij M, Cats A. A phase I-II study of postoperative capecitabine-based chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:1424-8
- 19. Lee HS, Choi Y, Hur WJ, Kim HJ, Kwon HC, Kim SH, Kim JS, Lee JH, Jung GJ, Kim MC. Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer. Adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World J Gastroenterol* 2006; 12:603-607

- 20. Kollmannsberger C, Budach W, Stahl M, Schleucher N, Hehr T, Wilke H, Schleicher J, Vanhoefer U, Jehle EC, Oechslel K, Trarbach T, Boehlke I, Kanz L, Hartmann JT, Bokemeyer C. Adjuvant chemoradiation using 5-Fluorouracil/folinic acid/cisplatin with or without paclitaxel and radiation in patients with completely resected high-risk gastric cancer: two cooperative phase II studies of the AIO/ARO/ACO. Ann Oncol 2005; 16:1326-1333
- 21. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM, Boot H, Putter H, Peeters KCMJ, van de Velde CJ, Verheij M. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2430-6
- 22. Chua Y, Cunningham D. The UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer. Implications for clinical practice. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2687-90
- 23. Fuchs CS. Adjuvant Chemotherapy in gastric Cancer. ASCO 2006, Educational Book
- 24. Zhang ZX, Ggu XZ, Yin WB et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)-- report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:929-34
- 25. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med 1996*; 335:462-7
- 26. Shchepotin IB, Evans SRT, Chorny V et al. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol 1994*; 3:37-44
- 27. Skoropad V, Berdov B, Zagrebin VM. Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric carcinoma: 20-years follow-up of a randomized trial. *J Surg Oncol* 2002; 80:72-8
- 28. Skoropad VY, Berdov BA, Mardynski YS et al. A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol 2000;* 26:773-9
- 29. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, D'Angelo E, Dinapoli N, Nicolotti N, Valentini C, La Torre G. Survival after radiotherapy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009; 92:176-183
- 30. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23:1237-44

- 31. Ajani JA, Mansfield P, Janjan N et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:2774-80
- 32. Allal AS, Zwahlen D, Bründler MA et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1286-89
- 33. Ajani JA, Winter K, Okawara GS et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904). Quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24:3953-58
- 34. Saikawa Y, Kubota T, Kumagai K, Nakamura R, Kumai K, Shigematsu N, Kubo A, Kitajima M, Kitagawa Y. Phase II study of chemoradiotherapy with S-1 and low-dose cisplatin for inoperable advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:173-9
- 35. Abe M. Present and future of intraoperative radiation therapy (IORT). *Front Radiat Ther Oncol 1997*; 31:3-7
- 36. Sindelar WF, Kinsella TJ, Tepper JE, DeLaney TF, Maher MM, Smith R, Rosenberg SA, Glatstein E. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Am J Surg 1993, 165:178-86*
- 37. Fu S, Lu JJ, Qing Zhang MBA, Yang Z, Peng L, Xiong F. Intraoperative Radiotherapy combined with adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1488-94

### 13.0 TERAPIA PALLIATIVA

- 13.1 Terapia nella malattia avanzata
- 13.2 Palliazione radioterapica
- 13.3 Palliazione endoscopica
- 13.4 Palliative and supportive care

## 13.1 Terapia nella malattia avanzata

Nonostante i progressi conseguiti negli ultimi anni nel trattamento delle neoplasie gastriche, la prognosi dei pazienti con malattia avanzata risulta ancora severa: la durata della sopravvivenza mediana, anche con gli schemi chemioterapici più recenti, si attesta intorno a 9-11 mesi. La chemioterapia sistemica, con qualsiasi trattamento della malattia in stadio IV, ha esclusivamente finalità palliativa.

Quattro studi randomizzati (1-4) hanno valutato l'utilità dell'impiego della chemioterapia in questa fase della malattia. Nonostante i problemi metodologici legati alla conduzione di alcuni di questi studi, quali numerosità limitata e *cross-over*, è stato dimostrato come la chemioterapia sia in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti rispetto alla sola terapia di supporto. Inoltre, lo studio di Glimelius et al. (4) si è proposto di valutare anche l'impatto della chemioterapia sulla qualità di vita: nel 45% dei pazienti trattati con chemioterapia, ha riportato un miglioramento dei sintomi, oltre ad un prolungamento del tempo libero da sintomatologia, rispetto al 20% dei pazienti trattati con la sola terapia di supporto.

Stabilita la necessità di trattare i pazienti con carcinoma gastrico metastatico, rimane ancora controverso il regime chemioterapico ottimale da adottare: monochemioterapia verso polichemioterapia e quale regime di combinazione.

Il 5-Fluorouracile (5FU) è da sempre considerato il farmaco d'elezione per il trattamento del carcinoma gastrico. Le percentuali di risposta si attestano intorno al 20%. Nella meta-analisi di Wagner et al. (5) sono stati esaminati 11 studi, che hanno confrontato vari regimi di combinazione con la monochemioterapia. Quest'analisi ha evidenziato un vantaggio, di circa 1 mese, in termini di sopravvivenza statisticamente significativo, a favore dei regimi di combinazione rispetto alla monoterapia.

Uno dei primi schemi di combinazione utilizzati nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma dello stomaco in fase avanzata è stato il regime FAM (5FU, Adriamicina e Mitomicina-C), che ha consentito di ottenere risposte obiettive attorno al 40%, con un profilo di tossicità piuttosto favorevole, pur non riuscendo a migliorare la sopravvivenza rispetto al solo 5FU (6).

Nei primi anni '90, sono stati introdotti regimi considerati di seconda generazione quali FAMTX (5FU, Adriamicina, Methotrexate) ed EAP (Etoposide, Adriamicina, Cisplatino). FAMTX si dimostrò più efficace di FAM, sia in termini di risposte obiettive sia di sopravvivenza, con un profilo di tossicità sovrapponibile, e di EAP, che, a causa della maggiore tossicità e mortalità rispetto a FAMTX, è stato definitivamente abbandonato dalla pratica clinica (7,8).

A metà degli anni '90, studi di fase II dimostrarono che lo schema ECF (Epirubicina, Cisplatino, 5FU in infusione continua) era in grado di ottenere risposte obiettive dell'ordine del 70% (9).

In considerazione di tali risultati e, più in generale, dei buoni risultati ottenuti dalle varie combinazioni contenenti Cisplatino, diversi Autori conclusero che i regimi di combinazione 5FU/Cisplatino dovessero essere considerati come il nuovo standard terapeutico per i pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato.

I successivi studi randomizzati rafforzarono tale convinzione; in particolare, alla fine degli anni '90, il regime ECF si mostrò superiore al FAMTX sia in termini di risposte obiettive sia di sopravvivenza, diventando il nuovo standard terapeutico (10).

Nel corso degli ultimi anni, sono stati resi noti i risultati degli studi che hanno previsto l'impiego di nuovi farmaci, come il Docetaxel, l'Oxaliplatino, l'Irinotecan e la Capecitabina. Mentre la Capecitabina e l'Oxaliplatino sono stati utilizzati con l'intento di sostituire rispettivamente l'infusione continua di 5FU ed il Cisplatino, garantendo minore tossicità e maggiore fattibilità della terapia, il Docetaxel si è dimostrato uno dei farmaci potenzialmente più interessanti. Infatti, in monoterapia è risultato ugualmente attivo sia in prima linea sia in seconda linea (11,12). Interessanti sembrano anche i risultati degli studi di combinazione. Lo studio di fase III TAX-325 ha valutato quanto l'aggiunta del Docetaxel alla combinazione Cisplatino+5FU (regime DCF) fosse in grado di migliorare l'efficacia del regime CF (Cisplatino, 5FU), considerato standard (13). I risultati hanno mostrato un incremento significativo a favore del regime DCF in termini di tempo libero da progressione, sopravvivenza e risposte

obiettive, anche se la tossicità di questo regime è stata rilevante soprattutto in termini di neutropenia di grado 3-4. Una successiva analisi sulla qualità di vita e beneficio clinico ha mostrato, comunque, come il regime DCF, anche se più tossico, sia in grado di dare un miglioramento di questi due parametri rispetto al CF (14). In base a tali risultati, il regime DCF sembra trovare indicazione nei pazienti con malattia localmente avanzata oppure in pazienti giovani o pazienti con un buon *performance status*.

Recentemente, si è posta sempre più l'attenzione sull'impiego di fluoropirimidine orali. I principali studi di fase II sull'utilizzo della Capecitabina da sola od in combinazione con altri farmaci, nel trattamento di pazienti con carcinoma gastrico avanzato, hanno mostrato risposte attorno al 60%, con un profilo di tossicità molto buono quando in combinazione con l'Oxaliplatino (15).

Lo studio REAL-2 si è proposto di valutare la sostituzione, nel regime ECF, dell'infusione del 5FU con la somministrazione orale di Capecitabina e di Cisplatino con l'Oxaliplatino. Obiettivo primario era rappresentato dalla non inferiorità dei trattamenti con Capecitabina verso 5FU e con Oxaliplatino verso Cisplatino. La sopravvivenza globale ed il tempo a progressione sono risultati sostanzialmente simili tra i diversi bracci di trattamento, anche se è comunque importante segnalare una maggiore sopravvivenza globale per i pazienti trattati con lo schema EOX (Epirubicina, Oxaliplatino e Capecitabina) rispetto al trattamento standard ECF. Inoltre, i trattamenti con Oxaliplatino hanno riportato minore tossicità ematologica, in particolare neutropenia, renale, alopecia ed una maggiore incidenza di diarrea e neuropatia periferica. Pertanto, gli Autori hanno concluso sostenendo il miglior profilo di tollerabilità delle triplette contenenti Oxaliplatino rispetto ai regimi a base di Cisplatino, la non inferiorità della Capecitabina rispetto al 5FU e dell'Oxaliplatino rispetto al Cisplatino, oltre alla maggiore attività del regime EOX rispetto allo standard ECF (16).

Un'altra fluoropirimidina orale che può giocare un ruolo importante nella terapia del carcinoma gastrico è l'S-1. Questo farmaco contiene Tegafur e due tipi di enzimi, 5-cloro-2.4 Diidrossipirimidina ed Oxonato di potassio. La somministrazione orale permette di mantenere elevati livelli di 5FU per lungo tempo. Un'analisi eseguita su 3.758 pazienti ha mostrato una grande maneggevolezza del farmaco con tossicità molto contenute, neutropenia e diarrea di grado 3-4 nel

6.3% e 3.8% rispettivamente, e con una sopravvivenza a 3 anni rispetto alla sola chirurgia dell'81% verso il 70% (17).

S-1 può essere combinato al Cisplatino, farmaco che rimane basilare nella chemioterapia del carcinoma gastrico. Uno studio di fase III ha confrontato S-1 in monoterapia od in combinazione con il Cisplatino, osservando un vantaggio per la combinazione in termini di risposte obiettive, tempo a progressione e sopravvivenza (18).

Un altro farmaco attivo nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato è l'Irinotecan, specialmente quando utilizzato con schemi che permettano di ridurre la tossicità indotta dal farmaco (19-21) (Tabella 1).

Tabella 1 Studio di fase II sull'utilizzo di combinazioni contenenti Capecitabina, Oxaliplatino e Irinotecan in pazienti affetti da carcinoma gastrico in fase avanzata

Autore	N. pazienti	Trattamento	Sopravvivenza mediana (mesi)	Risposte obiettive (%)
Woell et al., 2006 (22)	43	Irinotecan + Oxaliplatino	5.3	58
Lee et al., 2006 (23)	48	FOLFOXIRI	14	73.3
Baek et al., 2006 (24)	41	Irinotecan + Capecitabina	8.6	46.3

I pazienti con carcinoma gastrico avanzato, che vanno in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, hanno poche possibilità di ricevere un secondo trattamento. Si calcola che solo il 30-40% di essi lo riceve e, comunque, la grande maggioranza sospende il trattamento dopo il primo od il secondo ciclo. Fattori prognostici negativi, che sconsiglierebbero una seconda linea di trattamento, sono la progressione alla prima linea, un tempo a progressione breve, un *performance status* scadente e la presenza di carcinosi peritoneale. Al contrario, nei pazienti che possono ricevere una terapia, la scelta deve considerare i farmaci impiegati in prima linea e la possibilità di poter utilizzare altri farmaci attivi come Irinotecan, Docetaxel e/o Mitomicina-C (25,26) (Tabella 2).

Tabella 2 Studio di fase II sull'utilizzo di Capecitabina nel trattamento di pazienti con carcinoma gastrico avanzato

Autore	N. pazienti	Trattamento	Sopravvivenza mediana (mesi)	Risposte obiettive (%)
Park et al., 2004 (27)	42	Capecitabina + Docetaxel	10.5	60
Park et al., 2006 (15)	20	Capecitabina + Oxaliplatino	NR	65

In conclusione, nonostante diversi studi abbiano chiarito la superiorità della chemioterapia rispetto alla *best supportive care* nel migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato, non esiste ancora uno standard chemioterapico. Tuttavia, regimi di combinazione hanno un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla monochemioterapia ed inoltre, i regimi che contengono 5FU, antracicline e Cisplatino sono superiori rispetto ai regimi contenenti due soli di questi farmaci. Gli studi più recenti sostengono come il 5FU, in infusione, possa essere sostituito dalla Capecitabina ed il Cisplatino dall'Oxaliplatino, con medesimi risultati e maggiore maneggevolezza.

Capitolo a parte è quello dedicato ai farmaci a bersaglio molecolare (vedi sottocap. 15.2). Allo stato attuale, diversi sono i farmaci biologici in fase di sperimentazione nelle neoplasie gastriche; i dati sono ancora preliminari in termini di efficacia, ma l'attività in alcuni casi sembra essere estremamente promettente. Tra i nuovi farmaci in studio nelle neoplasie gastriche annoveriamo principalmente i farmaci anti-EGFR ed anti-VEGF (Tabella 3).

Tabella 3 Studio di fase II sull'utilizzo di farmaci biologici in pazienti affetti da carcinoma gastrico in fase avanzata

Autore	N. pazienti	Trattamento	Sopravvivenza mediana (mesi)	Risposte obiettive (%)	
Shah et al., 2006 (33)	47	Bevacizumab + Irinotecan + Cisplatino	12.3	65	
Pinto et al., 2007 (28)	25	Cetuximab + Irinotecan + LV+5FU	16	58	
Dragovich et al., 2006 (30)	70	Erlotinib	6.7 (GEJ)* 3.5 (GC)*	9 (GEJ)* 0 (GC)*	
Pinto et al., 2009 (31)	72	Cetuximab + Cisplatino + Docetaxel	9	41.2	

<sup>\*</sup> GEJ: GastroEsophageal Junction; GC: Gastric Cancer

L'EGFR è *over*-espresso in molti tumori solidi, tra cui quello dello stomaco. L'inibizione della funzione di questo recettore determina un potenziale terapeutico in grado di bloccare la crescita e la progressione delle neoplasie che lo esprimono. Tra gli anticorpi monoclonali che colpiscono il dominio extracellulare dell'EGFR, il Cetuximab è stato studiato in combinazione con la chemioterapia in un recente studio di fase II (28). In particolare, in tale studio è stata valutata l'associazione tra l'anticorpo monoclonale ed il regime FOLFIRI nel carcinoma gastrico non resecabile o metastatico. Il tempo a progressione mediano è risultato pari a 8 mesi, mentre la sopravvivenza mediana è stata di 16 mesi, con tossicità midollare e gastrointestinale di grado 3-4 (31). Sempre tra i farmaci diretti contro EGFR, due piccole molecole ad attività anti-tirosin-chinasica, Gefinitib ed Erlotinib, hanno mostrato una completa inattività terapeutica nei pazienti con carcinoma gastrico (29,30), per l'assenza di mutazioni somatiche a carico del dominio chinasico dell'EGFR.

Recentemente, sono stati presentati i risultati dello studio ToGA (32), che prevedeva il trattamento chemioterapico Cisplatino+5FU o Capecitabina verso lo stesso trattamento+Trastuzumab nei pazienti che presentavano amplificazione od iperespressione di HER-2 e che

rappresentano circa il 20% di tutti i casi di carcinoma gastrico. L'aggiunta del Trastuzumab ha migliorato in maniera significativa la sopravvivenza dei pazienti (13.8 vs 11.1 mesi; p=0.0048; HR: 0.74; 95% IC: 0.60-0.91) e le risposte obiettive (47.3% vs 34.5%; p=0.0017).

Per quanto riguarda i farmaci anti-VEGF, in uno studio di fase II è stata analizzata l'associazione del Bevacizumab con Cisplatino ed Irinotecan ed è stata dimostrata una buona efficacia in termini di sopravvivenza globale (12.3 mesi) (30). E' stata valutata anche l'associazione del Bevacizumab con il Docetaxel, mostrando un tasso di risposta del 27% (34).

### BIBLIOGRAFIA

- 1. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexade in advance gastric cancer. *Cancer* 1993; 72:37-41
- 2. Pyrhoned S, Kuituned T, Nyandoto P et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexade (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients non resectable gastric cancer. *Br J Cancer 1995: 71:587-91*
- 3. Scheitauer W, Kornek G, Zeh B et al. Palliative chemotherapy versus supportive care in patients with metastatic gastric cancer: a randomized trial. Second International Conference on Biology, Prevention and Treatment of GI Malignancy Koln, 1995; 68
- 4. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with her in advanced gastric cancer. *Ann Oncol 1997*; 8:163-8
- 5. Wagner AD, Grothe W, Haerting et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 18:2903-9
- 6. MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV et al. 5-Fluorouracile, doxorubicin and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med 1980; 93:533-6*
- 7. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9:827-31

- 8. Kelsen D, Atiq OT, Saltz L et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:541-8
- 9. Zaniboni A, Bardi S, Labianca R et al. Epirubicina, cisplatin, and continuous infusion 5- fluorouracil is an active and safe regimen for patients with advanced gastric cancer. An Italian Group for the study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Cancer 1995*; 76:1694-9
- Webb A, Cunningham D, Scarffe JH et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, an fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:261-7
- 11. Van Cutsem E. The treatment of advanced gastric cancer: new findings on the activity of the taxanes. *Oncologist 2004; 9(suppl 2):9-15*
- 12. Giuliani F, Gebbia V, De Vita F et al. Docetaxel as salvage therapy in advanced gastric cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (G.O.I.M.). *Anticancer Res* 2003; 23:4219-22
- 13. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991-4997
- 14. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:663-7
- 15. Park YH, Kim BS, Ryoo BY et al. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer 2006*; 94:959-63
- 16. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med 2008*; *358:36-46*
- 17. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S et al. Safety evaluation of oral fluoropyrimidine S-1 for short- and long-term delivery in advanced gastric cancer: analysis of 3,758 patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 1:207-214
- 18. Koizumi W, Narahara H, Hara T et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:215-21
- 19. Beretta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R et al. Irinotecan, fluorouracil and folinic acid (FOLFIRI) as effective treatment combination for patients with advanced gastric cancer in poor clinical condition. *Tumori* 2006: 92:379-83
- Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, Wenczl M, Goker E, Cisar L, Wang K, Bugat R. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic

- acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol 2008 Aug; 19(8):1450-7*
- 21. Pozzo C, Barone C, Szanto J, Padi E, Peschel C et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15:1773-81
- 22. Woell E, Kuhr T, Eisterer W et al. Oxaliplatin and irinotecan chemotherapy in advanced gastric cancer. Final result of a multicenter phase II trial. *Proc ASCO 2006; abstr 4070*
- 23. Lee J, Kuhr T, Eisterer W et al. Phase II trial of irinotecan plus oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2007; 18(1):88-92
- 24. Baek JH, Kim JG, Jeon SB et al. Phase II study of capecitabine and irinotecan combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2006; 94(10):1407-11
- 25. Barone C, Basso M, Quirino M et al. Docetaxel and oxaliplatin combination as second line treatment in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007: 10:104-11
- 26. Giuliani F, Molica S. Maiello E et al. Irinotecan (CPT-11) and mitomycin-C (MMC) as second-line therapy in advanced gastric cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (prot. 2106). *Am J Clin Oncol* 2005; 28:581-5
- 27. Park YH, Ryoo BY et al. A phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer 2004*; *90:1329-33*
- 28. Pinto C, Di Fabio F, Siena S et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007; 18:510-7
- 29. Adelstein DJ, Rybicki LA, Carrol M et al. Phase II trial of gefinitib for recurrent or metastatic esophageal or gastroesophageal junction cancer. *Proc Gastrointestinal Am Soc Clin Oncol Symp 2005; 85:A5*
- 30. Dragovich T, Mc Coy S, Fenoglio-Preiser CM et al. Phase II trial erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma: SWOG 0127. *J Clin Oncol 2006*; 24:4922-4927
- 31. Pinto C, Di Fabio F, Barone C, Siena S, Falcone A, Cascinu S et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *Brit J Cancer 2009;* 101:1261-68
- 32. 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 (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2009; 27(18s):abstr LBA4509
- 33. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH et al. Multicenter Phase II Study of Irinotecan, Cisplatin, and Bevacizumab in Patients With Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006: 24:5201-6
- 34. The Cochrane Collaboration 2010. Published by John Wiley and Sons, Ltd. The full text of the review is available in *The Cochrane Library* (ISSN 1464-780X)

## 13.2 Palliazione radioterapica

Nel cancro gastrico localmente avanzato inoperabile sintomatico, la radioterapia è stata impiegata a scopo palliativo per il controllo della sintomatologia ed il miglioramento della qualità della vita. Ostruzione, sanguinamento e dolore sono i principali sintomi sui quali la radioterapia può essere attiva. Essendo l'effetto locale lo scopo prevalente del trattamento, la radioterapia è stata in genere impiegata come unica modalità con frazionamenti brevi (30 Gy-36 Gy in 10-12 frazioni).

In due studi recenti (1,2), il controllo della sintomatologia è stato ottenuto rispettivamente nel 77% e nel 43% dei casi con percentuali variabili per le diverse categorie di sintomi: 70% e 54% sul sanguinamento, 86% e 25% sul dolore, 89% e 25% sull'ostruzione e con durata media dell'effetto di circa 3 mesi, nella gran parte dei casi per tutta la durata della vita residua. Anche in un ulteriore studio (3), che ha analizzato solo i casi trattati per sanguinamento, è riportato un controllo della sintomatologia nel 68% dei casi, impiegando dosi tra 40 Gy e 50 Gy.

Un trattamento più intensivo con associazione di chemioterapia può essere indicato nel caso di recidive post-chirurgiche ben identificabili alla TC, a sede linfonodale, utilizzando le moderne tecniche conformazionali. Una regressione obiettiva della recidiva linfonodale è stata recentemente riportata in 31 su 37 pazienti (83%) trattati con radioterapia a dosi tra 45 Gy e 50.4 Gy e tecnica conformazionale 3D con 11 risposte complete e 20 parziali (4).

In conclusione, la radioterapia rappresenta un'opzione applicabile con buon effetto palliativo e modesta tossicità per il controllo dei principali sintomi locali nel cancro gastrico inoperabile e nelle recidive post-chirurgiche.

#### BIBLIOGRAFIA

 Kim MM, Rana V, Janjan NA, Das P, Phan AT, Delclos ME, Mansfield PF, Ajani JA, Crane CH, Krishnan S. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol* 2008; 47:421-427

- 2. Tey J, Back MF, Shakespeare TP, Mukherjee RK, Lu JJ, Lee KM et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67:385-8*
- 3. Asakura H, Hashimoto T, Harada H, Mizumoto M, Furutani K, Hasuike N, Matsuoka M, Ono H, Boku N, Nishimura T. Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer: is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate? *J Cancer Res Clin Oncol 2010*; 137(1):125-30
- 4. Sun J, Sun YH, Zeng ZC, Qin XY, Zeng MS, Chen B, Liu TS, Zhang JY. Consideration of the role of radiotherapy for abdominal lymph node metastases in patients with recurrent gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77:384-91

## 13.3 Palliazione endoscopica

#### Premessa

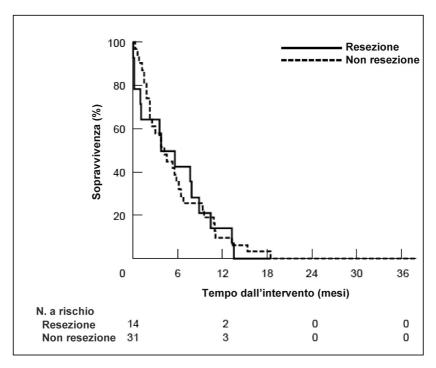
Il cancro dello stomaco è la seconda causa di morte per tumore nei Paesi Occidentali e si associa ad una sopravvivenza a 5 anni dei casi sottoposti ad intervento chirurgico che varia tra il 40% ed il 45% negli studi provenienti dagli Stati Uniti e tra il 30% ed il 40% negli studi provenienti da Paesi Europei (1,2). Questi dati confermano pertanto che un'elevata percentuale di pazienti ha una malattia avanzata al momento della diagnosi e che l'intervento chirurgico risulta essere radicale in meno del 50% dei pazienti, che vengono sottoposti a chirurgia con intenti curativi (1). I pazienti con le forme avanzate si possono presentare con un quadro clinico caratterizzato da dolore addominale, calo ponderale ed anemia, anche se 1/3 dei casi può essere asintomatico o presentare sintomi aspecifici di tipo dispeptico (3). La sopravvivenza media dei pazienti con malattia avanzata, che presentano sintomi legati alla neoplasia, è stimata < 6 mesi, con un range che varia da poche settimane a 18 mesi, nei casi più favorevoli (3). Come per altre neoplasie, l'obiettivo primario della terapia palliativa endoscopica del tumore dello stomaco è quello di controllare i sintomi e di migliorare la qualità della vita. In questo contesto, l'endoscopia svolge un ruolo nella palliazione delle forme avanzate di cancro gastrico, quando si verifica restringimento o stenosi della cavità gastrica indotte dalla crescita intraluminale della neoplasia.

## La palliazione delle stenosi da neoplasie gastriche

Il restringimento della cavità gastrica per effetto della crescita tumorale e la conseguente sintomatologia derivante dall'impossibilità allo svuotamento del suo contenuto sono eventi che si verificano fino nel 20% delle neoplasie del tratto digestivo superiore (carcinoma gastrico, duodenale e pancreatico) (4). La sintomatologia si manifesta con nausea, vomito, distensione gastrica, malnutrizione anche severa e disidratazione. In queste condizioni, la qualità di vita dei pazienti peggiora drasticamente in breve tempo sia per l'incapacità ad alimentarsi per via orale sia per il rapido deterioramento delle condizioni generali. Il ripristino del transito gastroduodenale migliora rapidamente i sintomi, quali rigurgito e vomito, e consente una certa ripresa dell'alimentazione. In passato, la maggior parte di questi pazienti veniva sottoposta a palliazione chirurgica mediante il

confezionamento di una gastrodigiunostomia. Tuttavia, nel tempo sono stati ben definiti i confini ed i limiti della chirurgia nell'ambito della terapia palliativa del cancro gastrico. Questo tipo di chirurgia, sia di tipo resettivo sia semplicemente di creazione di un bypass con il digiuno, è risultata essere associata ad una percentuale di complicanze e di mortalità, che superano largamente i benefici attesi (5-7). Nei pazienti sottoposti a bypass chirurgico, la risoluzione dei sintomi ostruttivi e la ripresa di una corretta alimentazione per via orale avviene in poco meno del 50% e tale beneficio tende a ridursi ulteriormente con la progressione della malattia, verosimilmente per un coinvolgimento peritoneale che vanifica l'esito della chirurgia. Inoltre, la terapia chirurgica si associa ad un prolungamento dei tempi di ospedalizzazione di questi pazienti, con un'ulteriore riduzione della loro qualità di vita. Un recente studio condotto in Olanda ha evidenziato come la chirurgia palliativa dovrebbe essere presa comunque in considerazione solo in casi ben selezionati e, comunque, in pazienti di età < 70 anni (8). Infatti, la percentuale di complicanze e di mortalità nei pazienti di età > 70 anni, indipendentemente dallo stadio di malattia avanzata considerato, è risultata inaccettabile per questo tipo di chirurgia con obiettivi palliativi, senza che si producesse un qualche beneficio sulla sopravvivenza.

Figura 1 Sopravvivenza dopo resezione o non resezione in pazienti > 70 anni e 2 o più segni di incurabilità. p=0.82 (log rank test)



Hartgrink HH et al. *Br J Surg 2002; 89:1438-43* (8)

Per tale ragione, più recentemente, il posizionamento endoscopico di una protesi metallica auto-espandibile è stata proposta come metodica per ristabilire la canalizzazione gastroduodenale (9). L'approccio endoscopico è favorito, rispetto a quello chirurgico, dalla non-invasività, dalla possibilità di essere eseguito in sedazione profonda, senza anestesia generale ed anche dalla sua possibile ripetibilità in caso di fallimento e/o di recidiva dei sintomi (10). Inoltre, questo tipo di approccio può essere utilizzato anche nei casi di recidiva anastomotica che determina stenosi e per i quali il trattamento chirurgico non è quasi mai in grado di offrire opzioni terapeutiche efficaci (3).

Le indicazioni alla ricanalizzazione per via endoscopica sono rappresentate dalla presenza di una stenosi non valicabile con un endoscopio di calibro standard a livello di una neoplasia avanzata, non curabile mediante chirurgia resettiva radicale o di una recidiva neoplastica su di un'anastomosi chirurgica, in pazienti con incapacità ad assumere una corretta alimentazione per bocca per il rallentato od ostacolato transito del cibo a livello del tratto stenotico. La perforazione con segni di peritonite o di pneumoperitoneo è considerata una controindicazione al posizionamento di una protesi (11-14). Gli obiettivi della terapia palliativa, mediante il posizionamento di una protesi metallica, sono la risoluzione della sintomatologia ostruttiva ed il ritorno ad una dieta quanto più possibile regolare. Nessuno studio ha mai dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza. L'efficacia del trattamento endoscopico viene misurata mediante due indicatori:

- il successo tecnico, rappresentato dal corretto posizionamento e dall'adeguata espansione della protesi, confermati dal ripristino della canalizzazione gastroduodenale;
- il successo clinico, determinato dalla regressione della sintomatologia ostruttiva.

Il primo caso di trattamento palliativo di un'ostruzione gastrica mediante posizionamento di *stent* è stato descritto nel 1992 da Truong et al. (9), in Germania. In seguito, sono comparsi in letteratura numerosissimi studi che hanno dimostrato come il successo tecnico di questa metodica sia molto elevato e variabile tra il 92% ed il 100% (Tabella 1).

Tabella 1

Autore	N. pazienti	Successo tecnico (%)	Efficacia clinica (%)	Complicanze precoci/tardive (%)
Kim, 2007 (15)	53	100	81.1	28.3
Mosler, 2005 (14)	36	92	75.0	44.4
Cho, 2010 (18)	75	98	87.0	50.6
Maetani, 2009 (22)	31 protesi non ricoperte 29 protesi ricoperte	100	90.3 86.2	20.0

In una meta-analisi condotta da Dormann et al. nel 2004 (11), comprendente 606 casi con sintomatologia ostruttiva, dei quali 1/3 causati da neoplasia gastrica, il successo tecnico della metodica è risultato del 97%, mentre l'efficacia clinica è stata raggiunta nell'89% dei casi. La mancata risoluzione dei sintomi o l'incapacità a riprendere l'alimentazione orale è dovuta nel 20% dei casi a migrazione precoce dello *stent*, nel 61% a progressione di malattia e nel 15% a complicanze legate alla procedura, quali il mal posizionamento od un'incompleta espansione della protesi. Complicanze severe dovute ad emorragia digestiva si sono verificate nell'1% dei casi, mentre nel 17% dei pazienti si è verificata un'occlusione dello *stent* per ricrescita tumorale. Inoltre, nel 5% dei casi lo *stent* è migrato e pertanto si è reso necessario il riposizionamento di un'ulteriore protesi.

Tuttavia, l'ostruzione completa del lume gastrico può rappresentare un limite invalicabile al posizionamento di una protesi, come riportato nello studio di Kaw et al. (12), in cui nel 3.1% dei casi non è stato tecnicamente possibile valicare la stenosi con il filo guida.

Non sorprende constatare che l'outcome clinico dello stenting endoscopico sia inferiore a quello tecnico, variando dal 79% al 91% dei casi (10-14). Nello studio di Mosler et al. (14), il successo clinico, definito come regressione della sintomatologia ostruttiva, viene descritto in 20 su 32 pazienti (90.6%). La stessa definizione è adottata da Kim et al. (15) in uno studio relativo a 53 pazienti affetti da ostruzione da neoplasia gastrica, in cui il successo clinico viene raggiunto nell'81.8% dei casi. Infine, Adler et al. (16), riportano un miglioramento clinico sin dal primo giorno nel 58% (21 su 36 pazienti) e nell'86% dal terzo giorno. In un recente studio condotto da Masci et al. (13), è stata invece valutata la durata del miglioramento clinico in una serie di 38 pazienti sottoposti a stenting endoscopico. Dopo un follow-up di 30 giorni, il 79.4% dei pazienti era in grado di assumere alimenti solidi o semisolidi. A distanza di 3 mesi dal posizionamento dello stent, degli 11 pazienti viventi, il 90.9% presentava ancora un'alimentazione regolare. Infine, Kim et al. (17) e Cho et al. (18) hanno riportato una durata maggiore di pervietà dello stent nei casi sottoposti a chemioterapia successivamente alla palliazione endoscopica. Per quel che concerne le complicanze del posizionamento endoscopico degli stent, in letteratura sono riportate con una frequenza del 10-43% (13,14). Le complicanze precoci si verificano entro 24-96 ore e comprendono il mal posizionamento, la migrazione o l'occlusione dello stent, la perforazione, il sanguinamento e le complicanze legate alla sedazione o all'aspirazione di contenuto gastrico durante la procedura endoscopica (19). Quelle tardive, che possono comparire a distanza anche di settimane, includono l'ostruzione della protesi, il sanguinamento, la perforazione, la migrazione dello stent e lo sviluppo di fistole. Nello studio di Cho et al. (18), le complicanze precoci si sono verificate nel 2.6% dei pazienti (2/75) per una polmonite ab ingestis ed un caso di perforazione. Invece, nel 33.3% dei casi (25/75) la sintomatologia occlusiva si è ripresentata per ostruzione della protesi da ricrescita tumorale. Di questi, 14 pazienti sono stati ritrattati con il riposizionamento di un'altra protesi. Nello studio di Kim et al. (15), l'occlusione dello *stent* si è verificata in 5 su 43 pazienti (11.6%) dopo meno di 4 settimane e tutti i casi sono stati ritrattati con successo riposizionando un'altra protesi. Le complicanze legate allo stent che hanno richiesto un ritrattamento si sono verificate complessivamente in 17 pazienti (32.1%), durante un follow-up medio di 145 giorni. In 2 casi (3.8%), i sintomi sono recidivati per migrazione distale dello stent, in 15 pazienti (28.3%) la protesi si è invece occlusa per ricrescita tumorale dopo un tempo medio di 331 giorni (overgrowth) e 78.4 giorni (ingrowth). Studi più recenti hanno valutato l'outcome di protesi non ricoperte nei confronti di protesi dotate di un rivestimento delle maglie metalliche, che possa servire per proteggere lo stent dalla ricrescita di tessuto infiammatorio e/o neoplastico e quindi dalla riocclusione. Le protesi non ricoperte hanno un rischio maggiore di ostruzione per ricrescita del tessuto tumorale tra le maglie della protesi stessa, mentre quelle ricoperte si accompagnano ad un aumentato rischio di migrazione, superiore al 20% (20,21). Maetani et al. (22) hanno confrontato il tasso di complicanze delle protesi non ricoperte rispetto a quelle ricoperte in 31 e 29 casi, rispettivamente. Nel primo gruppo si sono verificate 4 complicanze tardive (12.9%), legate a rottura della protesi, sanguinamento, perforazione ed ostruzione per ricrescita di tessuto rigenerativo. Nel secondo gruppo, le complicanze si sono verificate tardivamente in 6 casi (20.6%) per rottura dello stent, occlusione per ricrescita tumorale (3 casi) e migrazione (2 casi). Tutti e 6 i pazienti sono stati trattati con successo, riposizionando un altro *stent*. Nello studio di Kim et al. (23), si è cercato infine di valutare gli elementi in grado di predire l'occlusione precoce delle protesi non ricoperte in un gruppo di 49 pazienti. L'unico fattore risultato significativamente associato al rischio di occlusione precoce è stata la sede di posizionamento delle protesi. Infatti, l'ostruzione precoce

degli *stent* si è verificata in quelli posizionati a livello delle anastomosi post-chirurgiche.

Dall'analisi di questi dati emerge, pertanto, in maniera chiara che il posizionamento delle protesi metalliche per ricanalizzare una stenosi da carcinoma gastrico avanzato si associa ad un outcome più favorevole rispetto alla chirurgia, non solo dal punto di vista del risultato clinico immediato ed a lungo termine, ma anche rispetto alla minore incidenza di morbilità e mortalità legati alla procedura endoscopica. Questo livello di evidenza è stato confermato da una serie di studi retrospettivi e prospettici di confronto tra la palliazione endoscopica e quella chirurgica anche se in un setting di pazienti con gastric outlet obstruction secondaria non solo a neoplasie gastriche, ma più in generale del tratto gastroduodenale e biliopancreatico (10). Nel 2005, Maetani et al. (24) hanno riportato, come unica differenza significativa tra i due gruppi di pazienti, il tempo di ripresa dell'alimentazione orale e di esecuzione della significativamente inferiore nei soggetti sottoposti a palliazione endoscopica. Non sono invece riportate differenze in termini di sopravvivenza o di complicanze. In una meta-analisi condotta da Hosono et al. (25), lo stenting endoscopico è risultato essere associato ad un maggiore successo clinico (p<0.002), un minor tempo necessario per riprendere l'alimentazione orale (p<0.001), un'inferiore morbidità (p<0.02), una minore incidenza di ritardato svuotamento gastrico (p<0.002) ed un tempo di degenza ospedaliera più breve (p<0.001). Invece, non è stata identificata nessuna differenza in termini di mortalità a 30 giorni. In uno studio prospettico randomizzato condotto da Fiori et al. (26), è stata paragonata l'efficacia clinica della palliazione chirurgica rispetto a quella endoscopica in un gruppo di 18 pazienti inoperabili affetti da stenosi maligna antro-pilorica. Il tempo medio intercorso tra l'intervento e la ripresa dell'alimentazione orale è risultato di 6.3 giorni per i pazienti chirurgici e di 2.1 giorni per quelli trattati con stent (p<0.0001). La lunghezza media del ricovero ospedaliero è stata di 10 giorni nel gruppo chirurgico e di 3.1 giorni in quello endoscopico. Non sono state riportate differenze significative in termini di morbidità e mortalità tra i due gruppi. Infine, Mittal et al. (27), in una review comprendente 181 pazienti affetti da neoplasia del tratto digestivo superiore, hanno calcolato i costi relativi alla palliazione endoscopica rispetto a quella chirurgica. Quest'ultimi sono risultati

2.3 (gastrodigiunostomia *open*) - 1.9 (gastrodigiunostomia laparoscopica) volte superiori a quelli del gruppo sottoposto a trattamento endoscopico. L'analisi conclusiva di tutti i risultati sopra rappresentati identifica la palliazione endoscopica come la metodica di prima scelta nella gestione dei sintomi da ostacolato transito gastroduodenale nei pazienti con neoplasia gastrica avanzata e ridotta aspettativa di vita. Rispetto alla palliazione chirurgica, consente un più rapido miglioramento della qualità della vita, una minore degenza ospedaliera, con un rischio di complicanze mediamente sovrapponibile, del 15-16% circa (10,28). Tuttavia, quelle legate allo stenting endoscopico sono per lo più dovute ad aspetti tecnici, quali l'occlusione, la migrazione, il mal posizionamento, che possono essere, in una certa percentuale dei casi, risolti ripetendo la procedura. Purtroppo, la grande eterogeneità degli studi presenti in letteratura, sia per quanto riguarda i criteri d'inclusione dei pazienti sia l'eziologia dell'ostruzione gastrica (neoplasia gastrica, duodenale, pancreatica, biliare, ecc.), non permette di definire con certezza criteri clinici e/o strumentali che possano consentire di selezionare in maniera rigorosa quei pazienti che possono beneficiare della palliazione endoscopica rispetto a quella chirurgica, anche se appare ragionevole che per pazienti con malattia avanzata e localizzazioni a distanza, stenosi del tratto distale dello stomaco ed età > 70 anni la palliazione endoscopica possa offrire la strategia terapeutica più cost-effective (9,10).

#### **BIBLIOGRAFIA**

- 1. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8:784-96
- 2. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF. SEER cancer statistics review 1973-1995. Bethesda: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1998
- 3. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 7:127-64
- 4. van Heek NT, van Geenen RC, Busch OR, Gouma DJ. Palliative treatment in "peri"-pancreatic carcinoma: stenting or surgical therapy? *Acta Gastroenterol Belg 2002; 65:171-175*
- 5. Ouchi K, Sugawara T, Ono H et al. Therapeutic significance of palliative operations for gastric cancer for survival and quality of life. J Surg Oncol 1998; 69:41-4

- 6. Haugstvedt T, Viste A, Eide GE, Soreide O. The survival benefit of resection in patients with advanced stomach cancer: the Norwegian multicenter experience. Norwegian Stomach Cancer Trial. *World J Surg* 1989; 13:617-21
- 7. Kikuchi S, Arai Y, Morise M et al. Gastric cancer with metastases to the distant peritoneum: a 20-year surgical experience. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:1183-8
- 8. Hartgrink HH, Putter H, Klein KE, Bonenkamp JJ, van de Velde CJ. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg 2002; 89:1438-43*
- 9. Truong S, Bohndorf V, Geller H, Schumpelick V, Gunther RW. Self-expanding metal stents for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Endoscopy 1992; 24:433-5*
- 10. Shaw JM, Bornman PC, Krige JE, Stupart DA, Panieri E. Self-expanding metal stents as an alternative to surgical bypass for malignant gastric outlet obstruction. *Br J Surg 2010 Jun; 97:872-6*
- 11. Dormann A, Meisner S, Verin N, Wenk Lang A. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy 2004; 36:543-50*
- 12. Kaw M, Singh S, Gagneja H, Azad P. Role of self-expandable metal stents in the palliation of malignant duodenal obstruction. *Surg Endosc* 2003; 17:646-650
- 13. Masci E, Viale E, Mangiavillano B, Contin G, Lomazzi A, Buffoli F, Gatti M, Repaci G, Teruzzi V, Fasoli R, Ravelli P, Testoni PA. Enteral self-expandable metal stent for malignant luminal obstruction of the upper and lower gastrointestinal tract: a prospective multicentric study. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:389-394
- 14. Mosler P, Mergener KD, Brandabur JJ, Schembre DB, Kozarek RA. Palliation of gastric outlet obstruction and proximal small bowel obstruction with self-expandable metal stents: a single center series. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:124-128
- 15. Kim TO, Kang DH, Kim GH, Heo J, Song GA, Cho M, Kim DH, Sim MS. Self-expandable metallic stents for palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction caused by stomach cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13:916-920
- 16. Adler DG, Baron TH. Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expanding metal stents: experience in 36 patients. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:72-78
- 17. Kim JH, Song HY, Shin JH, Choi E, Kim TW, Jung HY, Lee GH, Lee SK, Kim MH, Ryu MH, Kang YK, Kim BS, Yook JH. Metallic stent placement in the palliative treatment of malignant gastroduodenal obstructions: prospective evaluation of results and factors influencing outcome in 213 patients. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:256-264
- 18. Cho YK, Kim SW, Hur WH, Nam KW, Chang JH, Park JM, Lee IS, Choi MG, Chung IS. Clinical outcomes of self-expandable metal stent

- and prognostic factors for stent patency in gastric outlet obstruction caused by gastric cancer. *Dig Dis Sci 2010; 55(3):668-74*
- 19. Nassif T, Prat F, Meduri B, Fritsch J, Choury AD, Dumont JL, Auroux J, Desaint B, Boboc B, Ponsot P, Cervoni JP. Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expandable metallic stents: results of a multicenter study. *Endoscopy* 2003; 35:483-9
- 20. Jung GS, Song HY, Kang SG, Huh JD, Park SJ, Koo JY, Cho YD. Malignant gastroduodenal obstructions: treatment by means of a covered expandable metallic stent-initial experience. *Radiology* 2000; 216:758-63
- 21. Park KB, Do YS, Kang WK, Choo SW, Han YH, Suh SW, Lee SJ, Park KS, Choo IW. Malignant obstruction of gastric outlet and duodenum: palliation with flexible covered metallic stents. *Radiology* 2001; 219:679-683
- 22. Maetani I, Ukita T, Tada T, Shigoka H, Omuta S, Endo T. Metallic stents for gastric outlet obstruction: reintervention rate is lower with uncovered versus covered stents, despite similar outcomes. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:806-812
- 23. Kim GH, Kang DH, Lee DH, Heo J, Song GA, Cho M, Yang US. Which types of stent, uncovered or covered, should be used in gastric outlet obstructions? *Scand J Gastroenterol* 2004: 39:1010-1014
- Maetani I, Akatsuka S, Ikeda M, Tada T, Ukita T, Nakamura Y, Nagao J, Sakai Y. Self-expandable metallic stent placement for palliation in gastric outlet obstructions caused by gastric cancer: a comparison with surgical gastrojejunostomy. *J Gastroenterol* 2005; 40:932-937
- 25. Hosono S, Ohtani H, Arimoto Y, Kanamiya Y. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis. *J Gastroenterol* 2007; 42(4):283-90
- 26. Fiori E, Lamazza A, Volpino P et al. Palliative management of malignant antro-pyloric strictures: gastroenterostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004; 24:296-71
- 27. Mittal A, Windsor J, Woodfield J et al. Matched study of three methods for palliation of malignant pyloroduodenal obstruction. *Br J Surg 2004; 91:(2):205-9*
- 28. Ly J, O'Grady G, Mittal A, Plank L, Windsor JA. A systematic review of methods to palliate malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2010: 24:290-297

# 13.4 Palliative and supportive care

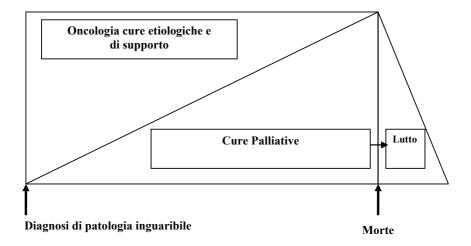
#### Premessa

Il ruolo delle Cure Palliative nella cura dei malati con malattia oncologica avanzata è basato sulla rilevazione dei bisogni che condizionano la progressione della malattia, dall'evoluzione della disciplina delle cure palliative all'articolazione dei servizi che offrono cure palliative. L'emergere delle cure palliative come disciplina autonoma della medicina è andato di pari passo con il moltiplicarsi di servizi ospedalieri, di degenza e consulenza, domiciliari e territoriali, che al momento in Italia hanno come obiettivo principale la cura del paziente oncologico inguaribile. L'appropriata integrazione di questi servizi e degli interventi di cure palliative durante tutto il percorso del paziente con carcinoma gastrico, diagnosticato come inguaribile, è un fattore determinante per la qualità della vita e la qualità delle cure per i pazienti e per ottimizzare l'uso di risorse adeguate ai bisogni delle diverse fasi diagnostico-terapeutiche.

Mancano dati specifici per il carcinoma gastrico, ma, per quanto riguarda i pazienti con neoplasie polmonari non a piccole cellule allo stadio IV e con sopravvivenza mediana di 1 anno, è stato dimostrato che la qualità della vita, la depressione e la sopravvivenza sono migliori quando si effettua un'integrazione precoce delle cure palliative con le cure oncologiche (1).

Questo studio randomizzato è il primo che mette alla prova lo schema rappresentato in Figura 1, più volte suggerito in modo astratto e successivamente ridefinito dalle proposte di una *simultaneous care* (2), che vede l'affiancamento dei servizi oncologici e di cure palliative sin dalla diagnosi delle condizioni di malattia che non permettono il miglioramento della prognosi con i mezzi terapeutici attualmente a disposizione (Figura 1).

Figura 1



Raffigurazione schematica del rapporto ottimale per l'integrazione tra cure palliative e terapie oncologiche specifiche: le diverse discipline trovano un ruolo in continuità, senza mai abbandonare il paziente, facilitando le transizioni terapeutiche sino al decesso e rendendosi disponibili nei tempi e con le indicazioni che caratterizzano i bisogni individuali legati al tipo di patologia e alla soggettività della persona malata.

Cure palliative e di supporto si basano su un'attenta terapia dei sintomi, sulla gestione multidisciplinare di interventi psicosociali e di sostegno spirituale, anche per la famiglia del paziente, e sull'organizzazione delle cure in *setting* dedicati alle cure palliative in ospedale, in *Hospice* ed a domicilio.

# Terapia dei sintomi principali

## **Dolore**

E' forse la manifestazione clinica più evidente dei tumori in fase avanzata ed è sicuramente tra i sintomi più temuti dai pazienti.

Un dolore cronico moderato o severo caratterizza il decorso della malattia nella maggior parte dei pazienti oncologici. E' presente in circa il 30-40% dei pazienti al momento della diagnosi, ma se si considerano solo i pazienti in fase avanzata, la percentuale sale al 75% (3).

Nella maggior parte dei casi, è possibile ottenere un controllo della sintomatologia dolorosa impostando un'adeguata terapia antalgica.

I farmaci analgesici, in particolare gli oppioidi, sono efficaci nel controllare il dolore almeno nel 70% dei pazienti e devono quindi essere considerati la prima linea terapeutica.

Sebbene gli oppioidi siano riconosciuti come il caposaldo delle strategie terapeutiche nella gestione del dolore da cancro e le linee guida del WHO e di altre Società Scientifiche siano ampiamente accettate ed utilizzate, ancora un numero significativo di pazienti prova un'insufficiente analgesia e/o importanti effetti collaterali.

Sfortunatamente, gli oppioidi possono provocare alcuni effetti collaterali, come la nausea e il vomito, la stipsi e raramente la dipendenza psicologica, la tolleranza e la depressione respiratoria.

Pertanto, il bilancio tra efficacia analgesica ed effetti collaterali deve essere preso in considerazione, quando si prescrive una terapia a base di oppioidi.

La scelta di un oppioide appropriato è basata su diversi fattori che coinvolgono l'intensità del dolore, la farmacocinetica dei diversi principi attivi, la disponibilità e la possibilità di più vie di somministrazione, eventuali comorbidità ed effetti collaterali.

Un altro elemento da tenere in considerazione è la variabilità interindividuale nella risposta antalgica agli oppioidi che trova spiegazioni, ancora insufficienti per essere utilizzate nella pratica clinica, anche nella variabilità genetica individuale dei sistemi recettoriali, metabolici e di altri fattori fisiologici che regolano l'analgesia da oppioidi.

Per motivi pratici, gli oppioidi analgesici sono divisi in quelli usati per il dolore da lieve a moderato e quelli usati per il dolore da moderato a severo. Questa distinzione è arbitraria ed è basata sull'esistenza di un effetto tetto, che dipende dalle caratteristiche di questi farmaci e dalla loro associazione con analgesici non oppioidi, che ne rendono non praticabile la somministrazione ad alte dosi per dolori più severi (Tabella 1).

Tabella 1 Caratteristiche degli oppioidi degli *Step* II e III della scala analgesica del WHO

	Dosaggio iniziale	Via di somministrazione	Durata d'azione (frequenza somministrazione)			
OPPIOIDI - WHO STEP II						
CODEINA	30 mg + Paracetamolo 500 mg	Orale	6-8 ore			
TRAMADOLO	25-50mg	Orale	6-8 ore			
OPPIODI -WHO STEP III						
MORFINA immediato rilascio	5-10 mg	Orale	4 ore			
MORFINA lento rilascio	10-30 mg	Orale	12 ore			
OSSICODONE lento rilascio	10 mg	Orale	12 ore			
IDROMORFONE oros®	4 mg	Orale	24 ore			
METADONE*	3-5 mg	Orale	8 ore			
FENTANYL	12.5 μg/h	Transdermica	72 ore			
BUPRENORFINA	35μg/h	Transdermica	72 ore			

<sup>\*</sup> Emivita estremamente variabile fino a 150 ore con rischi di accumulo; va riservato all'operatore esperto di cure palliative e terapia del dolore

Tra i farmaci per il dolore da lieve a moderato (*Step II opioids*, WHO), quelli maggiormente utilizzati sono la Codeina ed il Tramadolo.

In commercio, si trovano formulazioni contenenti Codeina o Tramadolo + Paracetamolo, o Codeina e Caffeina. L'associazione di un oppioide con un altro farmaco aumenta l'effetto analgesico, riducendo gli effetti secondari, ma per quanto riguarda l'associazione col Paracetamolo il suo impiego è limitato dalla tossicità epatica di quest'ultimo (4g/die).

Morfina, Ossicodone, Idromorfone, Metadone, Fentanyl e Buprenorfina

sono invece analgesici oppioidi per il dolore da moderato a severo (*Step III opioids*, WHO).

Per il controllo del dolore severo sono da preferire le formulazioni a lento rilascio orali o transdermiche, da utilizzare in combinazione con l'uso di formulazioni a pronto rilascio per quanto riguarda la titolazione della dose (Morfina) ed il controllo del *breakthrough pain* (Morfina o Fentanyl transmucosale).

Una recente revisione sistematica della letteratura sugli oppioidi porta a concludere che la Morfina è paragonabile, in studi randomizzati controllati di buona qualità, in termini di efficacia, ad altri oppioidi presi in esame, quali Idromorfone, Ossicodone, Metadone e Fentanyl. Per questo motivo, sulla base delle evidenze citate, che non dimostrano un vantaggio terapeutico definito a favore di un oppioide rispetto ad un altro e del parere di esperti si può raccomandare l'uso della Morfina o di un oppioide equivalente per via orale (Ossicodone o Idrormorfone) per il trattamento del dolore moderato-severo da cancro. I farmaci transdermici hanno mostrato uguale efficacia rispetto alla Morfina per via orale, con un profilo di minore incidenza di stipsi (4).

Il controllo della stipsi da oppioidi deve essere effettuato preventivamente con l'uso di lassativi usati regolarmente; non vi sono differenze di efficacia tra i lassativi ad azione osmotica e quelli con effetto stimolante la peristalsi intestinale e possono anche essere usati in combinazione. Nei casi resistenti alla terapia lassativa è indicato il Methylnaltrexone in somministrazione sottocutanea. Questo farmaco produce spesso crampi addominali e non va usato in pazienti con lesioni gastroenteriche note, soprattutto di tipo potenzialmente occlusivo.

## Nausea e vomito

Sono sintomi comuni nei pazienti affetti da cancro in fase avanzata. Circa il 33% di questi pazienti accusa questi disturbi, che sono dovuti prevalentemente alla patologia neoplastica di base, anche se non si possono escludere altre noxe patogene.

Negli ultimi mesi di vita, la nausea ed il vomito provocano *distress* psicologico e, se scarsamente controllati, contribuiscono a peggiorare la qualità di vita.

Nei pazienti con cancro gastrico avanzato, la prima causa di nausea e vomito è la stasi gastrica, che è aggravata dall'assunzione di cibo ed è associata a distensione addominale (5).

Altre cause possono essere ricondotte a squilibri biochimici (ipercalcemia), alla presenza di metastasi epatiche o cerebrali, alla sindrome anoressia-cachessia, ma anche ai trattamenti chemioterapici o con oppioidi.

La nausea e/o il vomito indotti dagli oppioidi si registrano in circa il 40% dei malati di cancro senza un'anamnesi positiva per emesi od altre cause che ne giustifichino l'insorgenza. La fisiopatologia della nausea/vomito indotta da oppioidi è correlata a quattro principali meccanismi.

I farmaci oppioidi inducono costipazione, gastroparesi, stimolazione della zona *trigger* chemocettrice e sensibilizzazione del labirinto, tutti meccanismi che possono avviare la cascata di segnalazione che coinvolge il centro del vomito, portando in definitiva a nausea/vomito. Poiché i sintomi gastrointestinali come la nausea ed il vomito sono tra gli effetti collaterali degli oppiacei dose-limitante, un'adeguata gestione della nausea e del vomito è un prerequisito fondamentale per raggiungere con successo il trattamento del dolore da cancro.

Una recente revisione sistematica della letteratura (6) ha permesso di identificare 9 studi, in cui il trattamento della nausea/vomito dovuta ad oppioidi era l'*outcome* principale. Questi studi, di cui solo due randomizzati, hanno dimostrato l'efficacia della Metoclopramide e dell'Aloperidolo nel controllo di questi sintomi.

### Anoressia/Cachessia

In pazienti con neoplasie gastrointestinali, una progressiva malnutrizione si osserva quasi regolarmente durante il decorso della malattia. La malnutrizione caratterizza significativamente la qualità della vita dei pazienti, la morbilità e la sopravvivenza.

Dal punto di vista patogenetico, due diverse cause sono rilevanti per lo sviluppo di malnutrizione nei pazienti con tumore gastrointestinale. Una causa è ascrivibile al ridotto apporto nutrizionale; questa condizione viene definita come anoressia e può essere aggravata da effetti collaterali dovuti a terapia antineoplastica. L'altra causa è il rilascio di sostanze endogene e/o di altri prodotti del tumore, che conducono alla sindrome della cachessia, che è caratterizzata da perdita di peso corporeo, bilancio elettrolitico negativo e *fatigue*.

L'anoressia associata al cancro può essere definita come generale perdita di peso, sensazione di precoce sazietà, modificate preferenze alimentari od una combinazione di tutte queste.

Cachessia e anoressia non devono essere considerate sinonimi, sebbene esse abbiano delle caratteristiche in comune.

Si può definire la cachessia come una sindrome caratterizzata da anoressia, sazietà precoce, severa perdita di peso, astenia, anemia ed edema.

La cachessia può essere diagnosticata in molti stati avanzati di malattie come il cancro, le malattie croniche ostruttive dei polmoni, l'insufficienza cardiaca, epatica e renale, l'artrite reumatoide e l'AIDS (7).

Più del 30% dei pazienti con cancro ha una perdita di peso (≥ 5% del peso corporeo originale) ed il 20% di tutte le morti per cancro è causato direttamente dalla cachessia dovuta ad insufficienza respiratoria e/o cardiaca ed all'immobilità.

La perdita di peso è correlata al tipo ed alla sede di insorgenza del tumore: nei tumori solidi, ed in particolare in quello gastrico, i pazienti con perdita involontaria di peso sono circa l'80%.

La prevalenza della cachessia nelle due ultime settimane di vita dei pazienti neoplastici è di circa il 90%. Gli effetti nocivi del catabolismo, che sono associati alla cachessia, sono responsabili di circa il 20% delle morti per cancro (8).

La cachessia neoplastica è più facilmente riscontrata nella sua forma avanzata accompagnata da severa perdita di grasso sottocutaneo e dell'apparato muscolo scheletrico.

Nella cachessia c'è una graduale progressione dalla semplice perdita di peso (pre-cachessia), attraverso diversi gradi di cachessia (perdita di peso, diminuito introito di cibo, infiammazione sistemica), fino alla cachessia severa, che include un'importante perdita di tessuto muscolare, perdita di grasso sottocutaneo e stato di immunocompromissione.

La sola perdita di peso non identifica il pieno effetto della cachessia sulla funzione fisica e non è una variabile prognostica. La perdita di peso ( $\geq 10\%$ ), la riduzione dell'introito di calorie ( $\leq 1500$  Kcal/die) e le infiammazioni sistemiche (proteina C-reattiva  $\geq 10$  mg/L) sono i tre segni fondamentali che identificano i pazienti con una cattiva prognosi.

Una corretta valutazione dello stato nutrizionale richiede un'attenta raccolta della storia alimentare, dei sintomi gastrointestinali, un esame fisico, la determinazione dell'albumina, della pre-albumina e della proteina C-reattiva e delle misure antropometriche.

Tre strumenti di qualità della vita sono validati per la valutazione dell'anoressia e della cachessia: Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy, Subjective Global Assessment, e Bristol-Myers Anorexia/Cachexia Recovery Instrument. Il trattamento iniziale dell'anoressia/cachessia richiede l'identificazione di cause reversibili per la perdita di peso, come l'ostruzione intestinale, la disfagia e la mucosite.

I trattamenti disponibili per la cachessia in forma avanzata non sono ancora validati da studi clinici adeguati.

Gli stimolatori dell'appetito possono essere utilizzati per alleviare e prevenire l'anoressia o diminuire la perdita di peso, soprattutto se usati in combinazione. Il supporto nutrizionale, sotto forma di nutrizione enterale o parenterale, ha limitato beneficio nella cachessia, poiché non inverte il metabolismo catabolico della cachessia nel cancro avanzato e va limitato ai casi con prognosi ≥ 3 mesi. Le principali indicazioni terapeutiche in questo gruppo di pazienti con cachessia conclamata e avanzata includono l'uso di:

- stimolanti dell'appetito con effetti blandi (Ciproeptadina);
- Megestrolo e Methylprogesterone, che hanno effetti positivi sull'anoressia e possono essere usati per brevi periodi di tempo;
- Corticosteroidi, che hanno dimostrato in studi clinici un qualche beneficio sulla sintomatologia, l'effetto è breve e non vanno usati per più di 2 settimane;
- esercizio físico che, se praticabile, può in forme adeguate alle condizioni del malato svolgere un ruolo di supporto.

# **Depressione**

L'impostazione di una buona cura palliativa è di per sé una strategia importante per prevenire la depressione nei pazienti terminali. E' cruciale la comunicazione tra i servizi, tra gli operatori sanitari, tra i pazienti e gli operatori sanitari e tra i pazienti e le loro famiglie. Un attento ascolto dei bisogni e la risposta a domande aperte incoraggiano i pazienti ad esprimere i loro problemi stimolando gli operatori sanitari a trovare appropriate informazioni ed adeguato supporto. Le cure palliative hanno lo scopo di diminuire il distress attraverso il controllo dei sintomi, come il dolore e gli altri più fastidiosi, e di identificare i pazienti "a rischio" depressione per prevenirne l'insorgenza.

Data la prevalenza della depressione, è opportuno tentare di individuare i casi fra tutti i pazienti. Alcuni operatori sanitari utilizzano uno strumento di *screening* della depressione, altri rivolgono al paziente una o due domande sullo stato d'animo, come parte di una valutazione generale dei sintomi. Ci sono prove non univoche sulla capacità degli strumenti di *screening* di migliorare gli effetti del trattamento sul paziente. Tuttavia, è improbabile che lo *screening* per la depressione provochi danni ai pazienti e, data la frequenza della depressione in questa popolazione, molti servizi di cure palliative lo attuano. Nell'introdurre lo *screening*, è importante assicurarsi che i medici siano in grado di eseguire una valutazione clinica competente e di impostare un trattamento *ad hoc*.

In cure palliative, la diagnosi di depressione è impegnativa. La depressione è particolarmente difficile da differenziare dal *distress* normale in questa popolazione, poiché la malattia avanzata evoca sempre paura e tristezza. Gli operatori sanitari devono controbilanciare il rischio di medicalizzazione di una normale angoscia con il rischio di sottostimare e non trattare una vera depressione. Una sfida ulteriore è costituita dal fatto che i sintomi somatici della depressione (ad esempio, stanchezza, insonnia ed inappetenza) imitano quelli di una malattia avanzata, il che rende difficile stabilire se tali sintomi siano dovuti a depressione o a malattia fisica.

Le manifestazioni tipiche che dovrebbero portare ad una valutazione della depressione sono: tono dell'umore basso, pianto, irritabilità e *stress*; perdita di interesse o di piacere nelle attività quotidiane; sintomi fisici intrattabili o sproporzionati rispetto al grado della malattia; senso di colpa e rifiuto delle cure. Altri sintomi comunemente associati alla depressione (mancanza di appetito, variazione di peso, alterazioni del sonno, perdita di energia, affaticamento, rallentamento psicomotorio, perdita della libido e diminuita concentrazione) possono essere dovuti alla patologia oncologica di base od ai trattamenti, e quindi sono meno utili nel fare una diagnosi.

La gestione della depressione deve prendere in considerazione la prognosi, soprattutto in questi pazienti dove il tempo di solito è breve. In media, ci vogliono dalle 2 alle 4 settimane perché il paziente incominci a rispondere agli antidepressivi. Per i pazienti con un'aspettativa di vita breve, la terapia psicologica deve essere impostata prontamente e deve affrontare le preoccupazioni immediate del paziente. Gli operatori sanitari dovrebbero discutere tutte le opzioni di trattamento con il paziente ed assicurarsi che siano ben

informati. I pazienti dovrebbero avere parità di accesso di un'opportuna valutazione e gestione della depressione sia che siano in carico all'assistenza domiciliare sia che siano ricoverati.

La risposta al trattamento e gli effetti collaterali devono essere monitorati regolarmente (9,10). In conclusione, il trattamento della depressione associata a malattie terminali si deve avvalere di:

- attenta e costante valutazione dello stato dell'umore;
- controllo adeguato dei sintomi fisici e supporto multidisciplinare secondo il modello delle cure palliative;
- supporto psicologico;
- antidepressivi per depressione persistente moderata o grave senza sottovalutare gli eventuali rischi di comportamento suicidario;
- consulto specialistico per depressione grave, persistente, resistente alla terapia ed ideazione suicidaria.

# Comunicazione con il paziente e la famiglia

Carenze nella comunicazione tra medici, infermieri e pazienti e tra clinici e familiari dei pazienti sono un fattore riconosciuto, che complica la capacità di adattamento alla malattia nelle sue fasi avanzate. La comunicazione è certamente condizionata dal grado di informazione del paziente e si sa che, nel nostro Paese, un'informazione ancora troppo distorta sulla diagnosi e soprattutto sulla prognosi (11) è alla base di scelte terapeutiche con prospettive soggettive irrealistiche e di vissuti negativi, che compromettono anche l'assistenza alle fasi più avanzate. Medici e infermieri che lavorano in oncologia ed in cure palliative devono sviluppare una sensibilità ed una competenza nella comunicazione, che sono ancora troppo poco parte dei loro curricula formativi. I pazienti che attraversano successivi adattamenti agli insuccessi della terapia ed alla progressione della malattia vogliono che la comunicazione sia improntata a criteri di onestà e chiarezza, empatia, disponibilità di tempo e garanzia della continuità nella relazione (12). Molti pazienti vogliono informazioni sulla prognosi, ma molto spesso vogliono negoziare la quantità ed i tempi di questa informazione (12). Informazione e comunicazione sono quindi piani diversi di un contesto di relazione di cura che si deve poter instaurare e che deve avvalersi della multidisciplinarietà e della condivisione di strategie comunicative nell'équipe curante e tra le diverse équipe

(ex oncologica e di cure palliative). In questa strategia le capacità individuali sono importanti e l'attitudine alla relazione personale è determinante. La comunicazione deve anche cercare di salvaguardare le risorse personali del malato, non favorendone la disperazione. Sostenere una comunicazione veritiera e non illusoria richiede una relazione solida ed una capacità di supporto che aiutino il malato a sentirsi sorretto ed aiutato in ogni momento. Questo contesto di cura si può a volte realizzare solo con il complesso degli interventi specialistici di cure palliative, basati sulla presenza dell'*équipe* multidisciplinare formata almeno dal medico e dall'infermiere di cure palliative.

Il coinvolgimento dei familiari è spesso importante, quasi sempre necessario, e deve tener conto del contesto sociale e culturale, senza che venga prevaricata l'autonomia e la dignità del paziente. Anche nella relazione con la famiglia, che spesso risente molto negativamente delle condizioni cliniche e delle sofferenze patite dal malato, sono necessarie competenze, a volte specialistiche, mettendo a disposizione interventi psicologici di *counselling* filosofico e di supporto spirituale. Situazioni contraddittorie all'interno del nucleo familiare e nei rapporti con le diverse discipline devono consigliare incontri multidisciplinari tra i "curanti" e la famiglia e la facilitazione di professionisti ed eventualmente di mediatori culturali.

# Decisioni ed etica nelle fasi finali della vita e supporto al lutto

L'integrazione delle cure palliative con tutti gli interventi volti alla cura della malattia ed al supporto del paziente con patologia incurabile deve poter facilitare decisioni informate e condivise con il malato e le altre discipline cliniche, che se ne fanno carico, con particolare riguardo a:

- 1 sospensione o prosecuzione di terapie antineoplastiche con intento palliativo;
- 2 indicazione o meno a terapie di supporto nutrizionale in caso di complicazioni come occlusione gastrointestinale inoperabile;
- 3 indicazione a terapia sedativa nelle fasi terminali (sedazione palliativa), in caso di sintomi non altrimenti controllabili.

Questo ventaglio parziale di situazioni cliniche ha una base etica evidente, che assume particolare significato se si valuta che

trattamenti antineoplastici, anche chemioterapici, sono protratti fino agli ultimi giorni di vita in molti malati e che l'invio dei pazienti ai servizi di cure palliative risente spesso di eccessivi ritardi (13).

La nutrizione parenterale totale ha indicazioni ristrette e la sua sospensione all'approssimarsi di una fase terminale evoca delicati scenari nella comunicazione con il paziente e con la famiglia, anche quando le condizioni cliniche e la prognosi non danno adito a dubbi. Le indicazioni alla nutrizione parenterale nelle fasi avanzate, ed eventualmente terminali, trova una validissima cornice concettuale nelle linee guida della Società Europea di Cure Palliative curate a suo tempo da Bozzetti (14).

L'opportunità di una terapia di supporto idratante nelle fasi terminali deve essere valutata caso per caso, considerando che non vi sono evidenze che la terapia idratante sia di per sé sempre utile al sollievo di sintomi, fame o sete.

L'uso della sedazione palliativa è un mezzo terapeutico di grande rilievo, che va considerato quando siano presenti sintomi e sofferenza incoercibili nelle fasi terminali, tenendo conto delle raccomandazioni e linee guida sia nazionali, sia internazionali. La sedazione palliativa deve essere effettuata nel contesto di un adeguato supporto multidisciplinare e con la collaborazione di un intervento specialistico di cure palliative (15,16).

L'accompagnamento del paziente sino alla fase terminale ha bisogno di attenzioni particolari, che si devono adeguare al *setting* di cura: ospedaliero, *Hospice* o domiciliare. Anche se le risorse a disposizione dei servizi di cure palliative sono spesso limitate, sempre più vengono messi a disposizione interventi a favore della famiglia per facilitare l'adattamento sia alla perdita immediata del proprio congiunto, sia alla successiva fase del lutto. Lo sviluppo e l'adeguamento di professionalità capaci di facilitare questi processi è auspicabile.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- 1. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings A, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:733-42
- 2. Maltoni M, Amadori D. Palliative medicine and medical oncology. *Ann Oncol* 2001 Apr; 12(4):443-50

- 3. Schug SA, Gandham N. Opioids: clinical use. In: McMahon SB, Koltzenburg M (eds) Wall and Melzack's Textbook of Pain, 2006, 5th ed. Elsevier/Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 443-57
- 4. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S. Evidence-based guidelines for the use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: the 2010 EAPC recommendations. *In press*
- 5. Glare PA, Dunwoodie D, Clark K, Ward A, Yates P, Ryan S, Hardy JR. Treatment of nausea and vomiting in terminally ill cancer patients *Drugs 2008; 68(18):2575-2590*
- 6. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliative Medicine in press*
- 7. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, Busquets S. Novel approaches to the treatment of cachexia. *Drug Discov Today 2008 Jan; 13(1-2):73-8*
- 8. Lagman RL, Davis MP, LeGrand SB, Walsh D. Common symptoms in advanced cancer. *Surg Clin N Am 2005*; 85:237-255
- 9. Strong V, Waters R, Hibberd C, Murray G, Wall L, Walker J. Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial. *Lancet* 2008; 372:40-8
- 10. Rayner L, Price A, Evans A, Valsraj K, Hotopf M, Higginson I. Antidepressants for the treatment of depression in palliative care: systematic review and meta-analysis. *Palliat Med 2011*; 25(1):36-51
- 11. Costantini M, Morasso G, Montella M, Borgia P, Cecioni R, Beccaro M. Diagnosis and prognosis disclosure among cancer patients. Results from an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol* 2006; 17(5):853-9
- 12. Kirk P, Kirk I, Kristjanson LJ. What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study. *BMJ* 2004 Jun 5; 328(7452):1343
- 13. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):315-21
- 14. Bozzetti F. Guidelines on artificial nutrition versus hydration in terminal cancer patients. *Nutrition* 1996; 12(3):163-167
- 15. Società Italiana di Cure Palliative. Raccomandazioni della SICP sulla sedazione terminale/sedazione palliativa. http://www.sicp.it/documenti\_pubblici/documenti\_sicp/Sedazione.pdf 2006
- 16. Cherny NI, Radbruch L. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med 2009*; 23(7):581-93

### 14.0 FOLLOW-UP DOPO CHIRURGIA RADICALE

Il *follow-up* del paziente con carcinoma gastrico risponde a due esigenze fondamentali: la prima si riferisce alla cura del paziente ed ha come scopo:

- a) individuazione precoce di un'eventuale ripresa di malattia per aumentare le probabilità di guarigione con un nuovo trattamento;
- b) assistenza in senso lato al paziente per migliorare la qualità di vita.

La seconda esigenza riguarda la valutazione della storia naturale della malattia e l'effetto della terapia sul paziente.

Tutte queste esigenze possono essere realizzate in pazienti operati radicalmente, mentre è evidente che in pazienti operati in modo palliativo, il *follow-up* debba avere principalmente il fine di assistenza sintomatica e di supporto.

In assenza di studi clinici controllati, non vi è l'evidenza che *follow-up* intensivi possano migliorare l'*outcome* dei pazienti.

In generale, nella pianificazione dei programmi di controllo dei pazienti operati radicalmente si deve tener conto di alcuni elementi della storia naturale:

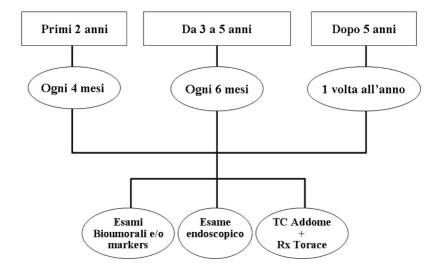
- la probabilità di ripresa di malattia, che risulta molto elevata anche dopo intervento radicale ed in rapporto allo stadio: è tanto maggiore quanto più avanzato è lo stadio;
- nella maggior parte dei casi, quando una recidiva si rende manifesta, la malattia ha già superato i limiti di curabilità del paziente: fanno eccezione, in linea di massima, le rare recidive localizzate unicamente al moncone gastrico;
- più del 50% delle recidive si manifesta nei primi 2 anni, mentre le recidive tardive dopo 5 anni dall'intervento chirurgico superano il 10%. Il tempo di ripresa di malattia dipende dal rapporto ospite/tumore. Alcuni parametri biologici e clinici, quali indice mitotico della neoplasia e durata dei sintomi, possono orientare verso una maggiore probabilità di ripresa precoce e tardiva;
- la probabilità di guarigione della recidiva è inversamente proporzionale all'intervallo tra intervento e ripresa di malattia: la ripresa precoce è, infatti, in genere tipica di tumori avanzati a rapida crescita. Papachristou et al. (1) hanno riportato percentuali di

resecabilità del 10%, se la recidiva si manifesta al primo anno, del 22% al secondo, del 25% al terzo e del 40% negli anni successivi.

Rispetto alle sedi di ripresa, la recidiva localizzata unicamente al moncone è con una certa frequenza curabile. Assai raramente, però, la recidiva sul moncone è isolata. La ripresa loco-regionale, le metastasi peritoneali ed a distanza per via ematogena, queste ultime localizzate principalmente al fegato, sono eccezionalmente curabili, anche perché la ripresa è il più delle volte multicentrica.

In base a queste considerazioni, appare indicato un controllo del paziente ogni 4-6 mesi durante almeno i primi 2 anni, associando gli esami di funzionalità epatica ed i marcatori tumorali, soprattutto se elevati pre-operatoriamente (Tabella 1).

Tabella 1 Algoritmo relativo agli esami da eseguire nel *follow-up* post-chirurgico dei pazienti con carcinoma gastrico



Ad ogni controllo va indagata la sede dell'intervento con esame endoscopico, eventualmente alternato ad esame radiologico (2). L'accertamento endoscopico è particolarmente indicato nei pazienti sottoposti a resezione gastrica sul moncone. Due volte all'anno andrebbe eseguita un'ecografia addominale ed una volta all'anno una

TC addominale e radiografia del torace (3). Dal terzo anno, i controlli clinici e strumentali possono essere effettuati semestralmente fino al quinto anno e successivamente, annualmente.

E' importante tenere presente che i pazienti operati per carcinoma gastrico, soprattutto se *early*, risultano più predisposti a sviluppare un secondo tumore nel corso degli anni, in particolare al polmone ed alla vescica (4).

#### **BIBLIOGRAFIA**

- 1. Papachristou DN, Fortner JG. Local recurrence of gastric adenocarcinomas after gastrectomy. *J Surg Oncol 2006; 18:47-53*
- 2. Lübbers H, Mahlke R, Lankisch PG et al. Follow-up endoscopy in gastroenterology: when is it helpful? *Dtsch Arztebl Int 2010; 107:30-9*
- 3. Tan IT, So BY. Value of intensive follow-up of patients after curative surgery for gastric carcinoma. *J Surg Oncol 2007; 96:503-6*
- 4. Whiting J, Sano T, Saka M, Fukagawa T et al. Follow up of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer 2006*; 9:74-81

### 15.0 PROSPETTIVE FUTURE

- 15.1 Prevenzione
- 15.2 Farmaci a bersaglio molecolare

#### 15.1 Prevenzione

#### Premessa

La prevenzione di una malattia ed in particolare la prevenzione del cancro può avere significati diversi. Innanzitutto, a) la prevenzione dell'induzione dei meccanismi che avviano lo sviluppo del tumore attraverso la prevenzione primaria, b) il controllo dell'evoluzione della storia naturale delle lesioni che portano al cancro con la chemioprevenzione e la prevenzione secondaria precoce, c) la prevenzione della mortalità per cancro, che si ottiene con il trattamento del cancro in fase precoce e con le integrazioni di trattamento chirurgico, chemioterapico e radioterapico nella prevenzione delle recidive dopo chirurgia radicale.

L'argomento della prevenzione del cancro gastrico deve tenere conto di un elemento importante, analogo a quello che caratterizza altre neoplasie, cioè il fatto che la storia naturale del cancro passa spesso, anche se non sempre, attraverso una serie di modificazioni strutturali e biologiche della mucosa, indicate con il termine di lesioni precancerose o precursori del cancro. Nella carcinogenesi gastrica, tali modificazioni sono la gastrite atrofica, la metaplasia intestinale e la displasia. In base a queste caratteristiche, si disegnano ancora oggi molti programmi di prevenzione, anche se è crescente il numero di situazioni in cui una progressione a tappe non è verificata.

In questo sottocapitolo verrà trattata solo la prima fase della prevenzione, cioè quella relativa al controllo, sorveglianza e trattamento delle fasi che portano allo sviluppo del cancro, partendo dall'analisi dei fattori sia aggressivi sia protettivi, correlati al rischio di tumore (vedi cap. 1.0) e delle caratteristiche biopatologiche che portano alla definizione di comportamenti di *follow-up* e di terapia delle lesioni a rischio.

# Fattori di rischio e fattori protettivi

### Nitrati, nitriti e nitrosamine

Per molto tempo, i nitrosocomposti presenti nel lume gastrico sono stati indicati come i fattori di maggiore rischio esogeno per il cancro gastrico. Il concetto etiopatogenetico prevalente era legato alla conservazione dei cibi con sale e nitrati (1,2) (vedi cap. 1.0).

## <u>Helicobacter pylori</u>

Non c'è dubbio che l'infezione da *H.pylori* tenga oggi il palcoscenico dei fattori di rischio di cancro dello stomaco (vedi cap. 1.0 e sottocap. 16.2).

## Vitamine e dieta mediterranea

E' opinione comune che la dieta mediterranea sia un elemento favorevole nella protezione del cancro, in generale, ed in particolare nel cancro gastrico (vedi cap. 1.0), dove sembra che le vitamine B, E e C abbiano un ruolo rilevante.

Tra le vitamine del complesso B, la vitamina B6, in uno studio di coorte, ha dimostrato avere una relazione inversa con il cancro gastrico (3).

La vitamina E è un potente antiossidante presente in tutte le membrane cellulari. La forma più attiva tra le sostanze che hanno un'attività correlata alla vitamina E è il d-α-tocoferolo. Questa vitamina reagisce con i radicali liberi dell'ossigeno e previene la perossidazione di lipidi di membrana polinsaturi (4), può potenziare l'efficacia di altri agenti come il selenio od alcuni retinoidi ed è virtualmente priva di effetti collaterali. L'evento avverso più serio è l'antagonismo della vitamina K. In campo clinico, è necessario considerare questo aspetto, soprattutto per soggetti in trattamento anticoagulante o con malassorbimento delle vitamine liposolubili.

Anche l'efficacia della vitamina C è sostenuta da alcuni studi epidemiologici (5). La sostanza è un efficace *scavenger* degli ioni nitriti, questo vuole dire che è in grado di ridurre la formazione di nitroso-composti oncogeni. L'efficacia antitumorale della vitamina C è sostenuta anche dall'inibizione *in vivo* di nitrosamine e dalla riduzione della mutagenicità nel succo gastrico.

## <u>Ciclo-ossigenasi (COXs)</u>

Ci sono almeno due isoforme dell'enzima COX. COX-1, localizzato nella mucosa gastrointestinale normale di cui è costitutiva, serve per mantenere la produzione di prostaglandine protettive per la mucosa gastrica. L'inibizione della COX-1 da parte dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) è il meccanismo che porta a lesioni ulcerative nel tratto digestivo superiore. COX-2 non è in genere presente nella mucosa gastrointestinale, ma la sua espressione può essere provocata da stimoli infiammatori e neoplastici (6). Gli inibitori selettivi di COX-2 hanno pertanto un profilo di sicurezza superiore a quello dei FANS, che inibiscono indiscriminatamente COX-1 e COX-2.

Il tessuto neoplastico del tratto gastroenterico esprime COX-2. L'espressione immunoistochimica di COX-2 è più elevata nel tessuto canceroso che in quello non canceroso, nelle lesioni metastatiche più che nelle lesioni primarie, nei carcinomi più differenziati rispetto ai meno differenziati (7). COX-2 è stato trovato anche nelle cellule non cancerose adiacenti al tessuto canceroso, nella struttura vascolare all'interno del tumore, nell'albero vascolare del tessuto adiacente al tumore, ma mai nella struttura vascolare normale. L'iperespressione di COX-2 è correlata ad un eccesso di potenziale metastatico (8).

## Altri fattori di rischio

Accanto ai fattori di rischio esogeni od ambientali, esistono fattori individuali. Una predisposizione genetica si può esprimere nelle zone a bassa incidenza (9). Altre condizioni predisponenti sono la gastrite autoimmune, spesso correlata a vitiligine (9), il moncone gastrico del resecato per ulcera o per altre condizioni benigne o maligne (9,10).

# Elementi per un'ipotesi di chemioprevenzione

I fattori di rischio esogeni od ambientali naturalmente interagiscono tra loro ed è evidente che non è possibile ipotizzare programmi d'intervento preventivo, senza avere conoscenza dello stato di relazione tra i diversi elementi.

Per molto tempo ed ancora oggi si parla di chemioprevenzione del cancro. La parola esprime un concetto molto attraente, cioè la possibilità di inserire antidoti, nell'impossibilità di eliminare tutti i fattori aggressivi oncogeni (11). Sul piano clinico, l'entusiasmo che ha accompagnato l'ipotesi di potere prevenire lo sviluppo di cancro con agenti chimici naturali o sintetici, ed aggirare così i problemi della prevenzione primaria, ha portato alla realizzazione di programmi di

intervento anche su larga scala. I tumori del tratto gastroenterico sono forse quelli per i quali si è sviluppato il maggior interesse nell'ambito della chemioprevenzione. La spiegazione è da ricercare nella conoscenza del processo di carcinogenesi di questi tumori, della lunga durata della loro storia naturale e del loro impatto nella popolazione occidentale. Alcune conoscenze, relative soprattutto al cancro del colon-retto, fanno oggi pensare ad una possibile prossima applicazione di strategie di chemioprevenzione per alcune categorie a rischio. Per il cancro dello stomaco non è così. Innanzitutto, non è molto chiara la partecipazione dei fattori dietetici al rischio di sviluppo del tumore. Uno studio caso-controllo condotto nel Nord Italia tra il 1997 e il 2007, che ha incluso 230 pazienti con cancro dello stomaco e 547 controlli affetti da condizioni acute non neoplastiche, suggerisce un effetto protettivo di frutta e vegetali ed un effetto negativo di carne e grassi animali (12). Anche alcuni risultati dello studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) sostengono il ruolo protettivo della dieta mediterranea (13). Accanto a questi studi, ci sono quelli che ruotano attorno al trattamento dell'infezione di H.pylori, che potrebbe compromettere anche la biodisponibilità di vitamine e micronutrienti. Il primo passo per una prevenzione del cancro gastrico potrebbe pertanto passare attraverso l'eradicazione di H.pylori, divenuta oggi possibile con l'impiego di un'associazione di farmaci, tra i quali gli inibitori della pompa protonica (14). L'eradicazione di *H.pylori* comporta la ripresa morfologica e funzionale dell'area acidosecernente dello stomaco (15) e la conseguente riduzione dell'acidità endoluminale riduce la possibilità di pullulazione batterica a metabolismo oncogeno.

Uno studio disegnato dall'European Organization for Cooperation on Cancer Prevention Studies (ECP), finalizzato alla valutazione della relazione tra alimentazione, metaplasia intestinale e cancro gastrico, mostra che soggetti con metaplasia intestinale hanno una nutrizione caratterizzata da un modesto consumo di frutta fresca, verdura e vitamina C ed una frequente contaminazione da H.pylori (16). Alla luce di questi risultati, l'ECP ha avviato uno studio cooperativo internazionale sugli effetti dell'eradicazione di H.pylori, con o senza supplementazione di vitamina C e sulla morfologia della mucosa gastrica in pazienti con metaplasia intestinale (17). I pazienti sono randomizzati in: 1) soggetti non affetti da H.pylori invitati ad assumere 1 grammo al giorno di vitamina C verso placebo, 2) pazienti affetti da H.pylori sottoposti a trattamento eradicante con antibiotici

e inibitori della pompa protonica, che, una volta divenuti H.pylorinegativi, sono sottoposti allo stesso trattamento del gruppo 1 (vitamina C 1 g al dì verso placebo). L'ipotesi di questo programma d'intervento è che l'eradicazione di H.pylori determini una regressione della metaplasia intestinale, che l'acido ascorbico determini anche esso una riduzione della metaplasia intestinale e che ci sia una interazione ed un potenziamento nella combinazione tra i due regimi (vitamina C ed eradicazione di *H.pylori*). Uno studio simile è stato condotto a Narino in Columbia, un'area geografica ad alta incidenza di cancro dello stomaco (18). Soggetti con gastrite atrofica e/o metaplasia intestinale associate a contaminazione da *H.pylori* sono stati trattati con terapia eradicante e/o con supplemento vitaminico e sono stati confrontati con un gruppo placebo. Dopo 6 anni di trattamento, l'indice di regressione di gastrite atrofica o di metaplasia intestinale era ridotto in maniera significativa in tutti i gruppi di trattamento, in confronto al gruppo placebo. La regressione delle anomalie morfologiche è risultata superiore nei trattamenti combinati più che in quelli singoli. Un altro studio ha confrontato l'effetto di un anno di trattamento con folati. β-carotene sia naturale sia di sintesi e placebo, in un gruppo di soggetti con gastrite atrofica (19). Il gruppo trattato con folati dimostrava una regressione di gastrite atrofica, metaplasia intestinale e displasia.

Entrambi gli studi hanno dimostrato che l'eradicazione di *H.pylori* ed il supplemento dietetico di vitamine può effettivamente interrompere il processo di carcinogenesi della mucosa gastrica e può essere una strategia applicabile a fasce di popolazione ad alto rischio di cancro dello stomaco.

Anche per il cancro dello stomaco sono state ipotizzate strategie di chemioprevenzione con inibitori delle COX-2. Un'iperespressione di COX-2 è correlata all'infezione da *H.pylori* e, in particolare, al ceppo CagA (20,21). COX-2 sono anche implicate nella proliferazione di cellule tumorali dello stomaco a seguito di un'iperespressione del gene regolatore (22,23). Uno studio in cui è stato utilizzato Rofecoxib ha mostrato che l'impiego della sostanza non determina modificazioni nel contenuto di PGE2 (*Prostaglandin E2*) nella mucosa, nella proliferazione cellulare, nella gravità della gastrite indipendentemente dall'infezione o meno da *H.pylori* (24). Uno studio simile ha portato all'evidenza che un trattamento cronico con Edonolac comporta una riduzione del rischio di cancro in soggetti con estesa metaplasia intestinale (25). Nonostante questi risultati, la relazione anti-COX-2 e cancro dello stomaco, rivisitata in un esteso articolo, non è ancora

sufficientemente provata (26) ed inoltre, questi studi di prevenzione risultano gravati da effetti collaterali cardiovascolari.

## Sorveglianza e trattamento delle lesioni precancerose

La prevenzione del cancro gastrico passa anche attraverso la bonifica delle lesioni precancerose o la loro sorveglianza. Molti studi sono stati dedicati all'analisi della storia naturale di gastrite atrofica, metaplasia intestinale e displasia. Quello che emerge è sostanzialmente che la transizione da una tappa all'altra del processo di carcinogenesi è molto lento (27,28). Anche la displasia prima di arrivare al cancro necessita di molti anni.

La progressione non è peraltro un processo costante e talora si può non solo interrompere, ma anche invertire (15,29).

Peraltro, tecniche endoscopiche, sia a significato diagnostico con le colorazioni sopravitali per le identificazioni di aree patologiche sulle quali indirizzare il campionamento bioptico, sia per la possibilità di asportare lesioni a particolare rischio, costituiscono elementi di sicurezza nella pianificazione di programmi di sorveglianza e trattamento dei precursori morfologici del cancro gastrico (30).

In conclusione, gli elementi fondamentali che emergono dalla letteratura in merito alla prevenzione del cancro dello stomaco sono semplici: a) eradicazione di *H.pylori*, b) sorveglianza delle lesioni a rischio, c) integrazione alimentare con frutta fresca e verdura.

Più recentemente, è stata identificata anche un'azione protettiva dell'attività fisica (31).

Programmi di *screening* volti ad identificare i fattori di rischio come la contaminazione batterica e l'esistenza di precursori del cancro sono alla base di qualsiasi ipotesi di allargamento della prevenzione a larghe fasce di popolazione. Per ora, una vera prevenzione del cancro gastrico è realizzabile solo su soggetti sintomatici e su coloro giudicati a rischio individuale per un pregresso cancro, per un intervento di gastroresezione per condizioni benigne e per gastrite autoimmune, correlata o meno a vitiligine.

Queste conclusioni si riferiscono comunque alla maggior parte dei carcinomi dello stomaco, cioè a quelli che classicamente insorgono su gastrite atrofica e metaplasia intestinale. Questo tipo di tumori è in fase di calo epidemiologico; al contrario, sono sempre più frequenti carcinomi della giunzione esofago-cardiale, non preceduti da infezione da *H.pylori* né da gastrite. Questi tumori, con caratteri anatomo-clinici diversi dai "classici" carcinomi dello stomaco, rappresentano una

realtà che richiede una valutazione in termini di prevenzione diversa da quella sino ad ora enunciata e, ancora oggi, non adeguatamente considerata.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, Nichols R, Kesteloot H. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996 Jun; 25(3):494-504
- 2. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res 1998 Jul 1; 48:3554-60*
- 3. Eussen SJ, Vollset SE, Hustad S, Midttun Ø, Meyer K, Fredriksen A, Ueland PM, Jenab M, Slimani N, Ferrari P, Agudo A, Sala N, Capellá G, Del Giudice G, Palli D, Boeing H, Weikert C, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Carneiro F, Berrino F, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Manjer J, Stenling R, Hallmans G, Martínez C, Arrizola L, Barricarte A, Navarro C, Rodriguez L, Bingham S, Linseisen J, Kaaks R, Overvad K, Tjønneland A, Peeters PH, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Trichopoulou A, Lund E, Plebani M, Riboli E, González CA. Vitamins B2 and B6 and genetic polymorphisms related to one-carbon metabolism as risk factors for gastric adenocarcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010 Jan;* 19(1):28-38
- 4. Alpers DH. Adsorption of water-soluble vitamins, folate, minerals and vitamin D. *In Sleisenger MH and Fortran JS (eds), Gastrointestinal Disease, Philadelphhia, WB Saunders Co, 1983*
- 5. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Sabate J, Slimani N, Norat T, Friesen M, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Touvier M, Boeing H, Schulz M, Linseisen J, Nagel G, Trichopoulou A, Naska A, Oikonomou E, Krogh V, Panico S, Masala G, Sacerdote C, Tumino R, Peeters PH, Numans ME, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Lund E, Pera G, Sanchez CN, Sánchez MJ, Arriola L, Barricarte A, Quirós JR, Hallmans G, Stenling R, Berglund G, Bingham S, Khaw KT, Key T, Allen N, Carneiro F, Mahlke U, Del Giudice G, Palli D, Kaaks R, Gonzalez CA. Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). Carcinogenesis 2006 Nov; 27(11):2250-7

- Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994 Oct; 107(4):1183-8
- 7. Koki AT, Leahy KM, Masferrer JL. Potential utility of COX-2 inhibitors in chemoprevention and chemotherapy. *Expert Opin Invest Drugs* 1999; 8:(10):1623-1638
- 8. Tsuji M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997; 94(7):3336-3340
- 9. Zauli D, Tosti A, Biasco G, Miserocchi F, Patrizi A, Azzaroni D, Andriani G, Di Febo G, Callegari C. Prevalence of autoimmune atrophic gastritis in vitiligo. *Digestion* 1986; 34(3):169-72
- 10. Tersmette AC, Giardiello FM, Tytgat GN, Offerhaus GJ. Carcinogenesis after remote peptic ulcer surgery: the long-term prognosis of partial gastrectomy. *Scand J Gastroenterol Suppl 1995*; 212:96-9
- 11. Biasco G. Commentary, Evidence-based Oncology 2001; 2:28
- 12. 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 Nov;* 18(11):2882-6
- 13. Buckland G, Agudo A, Luján L, Jakszyn P, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, Boeing H, Carneiro F, Krogh V, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Nesi G, Manjer J, Regnér S, Johansson I, Stenling R, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quirós JR, Allen NE, Key TJ, Bingham S, Kaaks R, Overvad K, Jensen M, Olsen A, Tjønneland A, Peeters PH, Numans ME, Ocké MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Lund E, Couto E, Boffeta P, Jenab M, Riboli E, Romaguera D, Mouw T, González CA. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. Am J Clin Nutr 2010 Feb; 91(2):381-90
- 14. Biasco G, Miglioli M, Barbara L, Corinaldesi R, Di Febo G. Omeprazole, Helicobacter pylori, gastritis and duodenal ulcer. *Lancet* 1989; II:1403 (letter)
- 15. Tucci A, Biasco G, Paparo GF. Effect of eradication of Helicobacter pylori in patients with fundic atrophic gastritis. *N Engl J Med 1997 Mar 27; 336:(13)957-958*
- 16. Hill MJ on behalf of the ECP-EURONUT-IM study group, ECP-EURONUT study of diet and intestinal metaplasia. *Eur J Cancer Prev* 1997 Apr; 6(2):201-204

- 17. Reed PI. The ECP-IM intervention study. Eur J Cancer Prev 1994 Dec; 3(Suppl 2):99-104
- Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and antihelicobacter pylori therapy. J Natl Cancer Inst 2000 Dec 6, 92(23):1881-8
- 19. Zhu S, Mason J, Shi Y, Hu Y, Li R, Wahg M, Zhou Y, Jin G, Xie Y, Wu G, Xia D, Qian Z, Sohg H, Zhang L, Russell R, Xiao S. The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers. *Chin Med J (Engl) 2003 Jan; 116(1):15-19*
- Konturek PC, Kania J, Konturek JW, Nikiforuk A, Konturek SJ, Hahn EG. H.pylori infection, atrophic gastritis, cytokines, gastrin, COX-2, PPAR gamma and impaired apoptosis in gastric carcinogenesis. *Med Sci Monit 2003 Jul; 9(7):SR53-66*
- 21. Guo XL, Wang LE, Du SY, Fan CL, Li L, Wang P, Yuan Y. Association of cycloxygenase-2 expression with Hp-cagA infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2003 Feb, 9(2):246-249
- 22. Tsuji S, Kawano S, Sawaoka H, Takei Y, Kobayashi I, Nagano K, Fusamoto H, Kamada T. Evidences for involvement of cycloxygenase-2 in proliferation of two gastrointestinal cancer lines. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1966 Sep; 55(3):179-183
- 23. Walker MM. Cycloxygenase-2 expression in early gastric cancer, intestinal metaplasia and Helicobacter pylori infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002 Apr, 14(4):347-349
- 24. Scheiman JM, Greenson JK, Lee J, Cryer B. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on human Helicobacter pylori gastritis: mechanisms underlying gastrointestinal safety and implications for cancer chemoprevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Jun 15: 17(12):1535-43
- 25. Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Maekita T, Inoue I, Ueda K, Utsunomiya H, Iguchi M, Tamai H, Fujishiro M, Nakamura Y, Tsukamoto T, Inada K, Takeshita T, Ichinose M. Preventive effects of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on cancer development in extensive metaplastic gastritis, a Helicobacter pylori-negative precancerous lesion. *Int J Cancer 2010 Mar 15; 126(6):1467-73*
- 26. Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P, Jankowski J, La Vecchia C, Meyskens F, Senn HJ, Thun M. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol* 2009 May: 10(5):501-7
- 27. Redéen S, Petersson F, Kechagias S, Mårdh E, Borch K. Natural history of chronic gastritis in a population-based cohort. *Scand J Gastroenterol* 2010 May: 45(5):540-9
- 28. Park SY, Jeon SW, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial

- neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008 Oct; 20(10):966-70
- 29. 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 Dec 1*; *125(11):2697-703*
- 30. Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, Takagi N, Maruyama M. Longterm follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy 2004 May*; 36(5):390-6
- 31. Huerta JM, Navarro C, Chirlaque MD, Tormo MJ, Steindorf K, Buckland G, Carneiro F, Johnsen NF, Overvad K, Stegger J, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Boeing H, Kaaks R, Rohrmann S, Vigl M, Lagiou P, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Bas Bueno-de-Mesquita H, Monninkhof EM, Numans ME, Peeters PH, Mattiello A, Pala V, Palli D, Tumino R, Vineis P, Agudo A, Ardanaz E, Arriola L, Molina-Montes E, Rodríguez L, Lindkvist B, Manjer J, Stenling R, Lund E, Crowe FL, Key TJ, Khaw KT, Wareham NJ, Jenab M, Norat T, Romaguera D, Riboli E, González CA. Prospective study of physical activity and risk of primary adenocarcinomas of the oesophagus and stomach in the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) cohort. *Cancer Causes Control* 2010 May; 21(5):657-69

# 15.2 Farmaci a bersaglio molecolare

Nel trattamento del carcinoma gastrico avanzato, l'introduzione di terapie a bersaglio molecolare rappresenta un interessante sviluppo della ricerca clinica. Diversi bersagli molecolari sono stati identificati e studi clinici di fase II e III sono già disponibili (Tabella 1). Possono essere identificate 7 differenti categorie di farmaci a bersaglio molecolare e precisamente inibitori di: 1) EGFR; 2) HER2; 3) angiogenesi; 4) metallo-proteinasi; 5) mTOR; 6) proteosomi; 7) multitarget.

Tabella 1 Farmaci biologici e relativi bersagli molecolari impiegati in studi di fase II-III nel carcinoma gastrico e della giunzione esofago-gastrica avanzato

Bersaglio	Agente
Matrix metallo-proteinasi	Marimastat
EGFR	Gefitinib, Erlotinib, Cetuximab, Matuzumab, Panitumumab
VEGF	Bevacizumab
VEGFR-2	Ramucirumab
HER2	Trastuzumab
EGFR, HER2	Lapatinib
VEGFR-2, c-MET	Foretinib
CRAF, BRAF, C-KIT, FLT-3, VEGFRs, PDGF-β	Sorafenib
VEGFRs, PDGFRs, C-KIT, RET, FLT-3	Sunitinib
mTOR	Everolimus
26S-proteosoma	Bortezomib

## Inibitori di EGFR

L'iperespressione di EGFR, riscontrata nel 20-86% dei carcinomi gastrici, appare correlata con l'aggressività biologica della neoplasia. La positività per il ligando EGF, riscontrata con determinazioni immunoistochimiche (IHC) nel 25-30% dei carcinomi gastrici, risulta correlata con l'infiltrazione parietale e l'interessamento linfonodale. I farmaci tirosin-chinasi inibitori (TKIs), Gefitinib ed Erlotinib, sono stati valutati in studi clinici di fase II, in I linea ed in pazienti già pretrattati. Queste molecole si sono dimostrate scarsamente attive con

una response rate (RR) tra lo zero ed il 15% ed un tempo alla progressione (TTP) tra 1.6 e 4.6 mesi. La maggior attività dei due farmaci TKIs è stata evidenziata per i tumori della giunzione gastroesofagea (1-3). E' stata esaminata l'espressione di diversi biomarcatori (EGF e TGF-a, pAKT, amplificazione e mutazioni di EGFR), ma nessuno di questi ha mostrato una correlazione con la risposta al trattamento (3). L'anticorpo monoclonale Cetuximab è risultato attivo, in studi di fase II in prima linea, in combinazione con regimi contenenti Irinotecan (FOLFIRI e FUFIRI) con RR del 44-55%, TTP di 5-8 mesi ed OS di 16 mesi (4,5); regimi contenenti Oxaliplatino (FOLFOX, XELOX e FUFOX) con RR del 50-65%, TTP di 5.5-7.6 mesi ed OS di 9.5-11.8 mesi (6-8); regimi contenenti Cisplatino/Capecitabina, Cisplatino/5-Fluorouracile/Acido Folinico e Cisplatino/Docetaxel con RR del 41-68%, TTP di 4-11 mesi, ed OS di 9-14.5 mesi (9-11) L'introduzione del Cetuximab nei regimi di chemioterapia non ha prodotto un significativo incremento della tossicità, ad eccezione di quella cutanea (Tabella 2).

Tabella 2 Studi di fase II con Cetuximab (Cet) in I linea nel carcinoma gastrico (G) e della giunzione esofagogastrica (GEG) avanzato

Autore	Regime	N. pz.	N. G/GEG	RR (%)	TTP (mesi)	OS (mesi)	Tossicità G3/4 (%)
Pinto, 2007 (4)	FOLFIRI + Cet	38	34/4	44.2	8	16	Neutropenia: 42.1 Diarrea: 7.9
Moehler, 2008 (5)	FUFIRI + Cet	49	34/15	55	5	n.r.	Diarrea: 16
Han, 2009 (6)	FOLFOX 6 + Cet	40	40/0	50	5.5	9.9	Neutropenia: 18
Kim, 2009 (7)	XELOX + Cet	44	44/0	52.3	6.5	11.8	Anemia: 6.8
Lordick, 2010 (8)	FUFOX + Cet	52	27/25	65	7.6	9.5	Neutropenia: 6 Diarrea: 33
Zhang, 2008 (9)	CDDP/CAPE + Cet	38	38/0	40	n.r.	n.r.	Neutropenia: 14.2 Diarrea: 6.3
Yeh, 2009 (10)	CDDP/5FU/AFw + Cet	35	35/0	68.6	11	14.5	Neutropenia: 6
Pinto, 2009 (11)	CDDP/Docetaxel + Cet	72	59/13	41.2	4	9	Neutropenia: 44.4

Il Cetuximab è stato anche utilizzato in pazienti pretrattati in combinazione con Irinotecan, Docetaxel e FOLFIRI modificato con RR del 6-39%, TTP di 2.1-4.9 mesi ed OS di 3.4-8.1 mesi (9-11). Un ampio studio di fase III (EXPAND *Study*), che confronta in I linea il regime Cisplatino/Capecitabina con o senza Cetuximab con obiettivo primario l'OS, sta completando il reclutamento degli 870 pazienti previsti. Sono stati valutati fattori predittivi di risposta al Cetuximab. Le mutazioni di *K-ras* sono infrequenti (0-15%) e, differentemente da quanto avviene nel carcinoma del colon-retto, non risultano correlate con la resistenza al Cetuximab; estremamente rare appaiono anche le mutazioni di *BRAF*. Alcuni studi correlano l'efficacia del trattamento con bassi livelli di EGF e TGF-α. E' stato anche disegnato uno studio di fase III, che confronta in I linea il regime EOX con o senza l'anticorpo monoclonale Panitumumab (REAL-3 *Study*), che prevede il reclutamento di 730 pazienti ed obiettivo primario l'OS.

#### Inibitori di HER2

HER2 è iperespresso in circa il 20% dei carcinomi gastrici. L'iperespressione è più frequente per i tumori della giunzione esofago-gastrica e con sottoistotipo intestinale. La positività per HER2 nel carcinoma gastrico si presenta diversamente da quanto evidenziata nel carcinoma mammario: all'IHC, la positività di membrana è sempre incompleta (disposta in sede basale/laterale) ed è caratterizzata da elevata eterogeneità nell'ambito dello stesso tumore. L'iperespressione di HER2 nel carcinoma gastrico appare correlata con l'invasione della parete e con la metastatizzazione linfonodale ed epatica e rappresenta un fattore prognostico negativo per l'OS, nei pazienti sottoposti a chirurgia con intento radicale. Un primo studio di fase II con la combinazione Trastuzumab e Cisplatino, in I linea in pazienti con carcinoma gastrico HER2+, ha evidenziato un RR del 35% (15). Uno studio di fase III (ToGA Study) ha confrontato, in I linea su 584 pazienti con carcinoma dello stomaco localmente avanzato/ metastatico HER2+ (IHC3+ e/o FISH+), il regime Cisplatino e Capecitabina/5-Fluorouracile con o senza Trastuzumab. In questo setting di pazienti, la somministrazione di Trastuzumab ha prodotto un aumento significativo dell'OS (obiettivo primario dello studio) di 13.8 vs 11.1 mesi (HR 0.74; p=0.0046), della sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 6.7 vs 5.5 mesi (HR 0.71; p=0.0002) e di RR di 47.3% vs 34.5% (p=0.0017). Nell'analisi non pianificata per sottogruppi, nei pazienti con neoplasia HER2 IHC2+/FISH+ e HER2

IHC3+, l'OS nel braccio trattato con Trastuzumab raggiungeva 16 mesi contro gli 11.8 del braccio di controllo (HR 0.65) (16). L'introduzione del Trastuzumab nel regime di chemioterapia non determinava un aumento significativo della tossicità (Tabella 3).

Tabella 3 Studi di fase II-III con Trastuzumab in I linea nel carcinoma gastrico (G) e della giunzione esofagogastrica (GEG) avanzato

Autore	Regime	Fase	N. pz.	N. G/GEG	RR (%)	TTP (mesi)	OS (mesi)	Tossicità G3 (%)
Cortès-Funes, 2007 (15)	CDDP + Trastuzumab	II	17	9/7/1*	35	n.r.	n.r.	Neutropenia: 6 Diarrea: 12 Sanguinamento GI: 6
Van Cutsem, 2009 (16)	5FU/Capecitabina + CDDP	III	290	242/48	34.5	5.5	11.1	Neutropenia: 30 Anemia: 10
	VS 5FU/Capecitabina + CDDP + Trastuzumab		294	236/58	47.3 p=0.0017	6.7 p=0.0002	13.8 p=0.0044	Neutropenia: 27 Anemia: 12

<sup>\*</sup> Esofago inferiore

Sulla base dei risultati dello studio ToGA, il Trastuzumab è stato registrato dall'EMEA nel trattamento di I linea dei pazienti con carcinoma gastrico metastatico HER2 IHC2+/FISH+ e IHC3+ in combinazione con un regime di chemioterapia comprendente Cisplatino e Capecitabina/5-Fluorouracile.

#### Inibitori di EGFR e di HER2

In uno studio di fase II, il Lapatinib somministrato in I linea in monoterapia ha prodotto RR del 7%, stabilità di malattia (SD) del 20%, TTP di 2 mesi ed OS di 5 mesi (17). In uno studio di fase II in pazienti pretrattati, il Lapatinib in monoterapia non ha prodotto alcuna risposta ed una SD del 9.5% (18). Uno studio di fase III (LoGIC *Study*) su 410 pazienti HER2+, che confronta in I linea il regime XELOX con o senza Lapatinib con l'obiettivo primario dell'OS, sta completando l'arruolamento

# Inibitori dell'angiogenesi

Elevati livelli/espressione di VEGF/VEGFR rappresentano un fattore prognostico negativo nei pazienti sottoposti a resezione gastrica con intento curativo. L'incremento del VEGF appare inoltre correlato con l'aumento dello stadio di malattia e del volume tumorale. In due studi Nord-Americani di fase II. è stata valutata in I linea l'efficacia del Bevacizumab in combinazione con Cisplatino ed Irinotecan, nel primo studio, e Cisplatino, Irinotecan e Docetaxel nel secondo. In entrambi, oltre il 40% dei pazienti presentava un tumore della giunzione esofago-gastrica con storia naturale e responsività ai trattamenti differenti dal carcinoma con sede gastrica. In questi studi clinici, RR è stato del 63-65%, TTP di 8.3 mesi ed OS di 12.3 mesi (19.20). Successivi studi di fase II hanno considerato in I linea la combinazione di Bevacizumab con FOLFOX (RR 63%, TTP 7 mesi, OS 8.9 mesi) (21), con Docetaxel/Oxaliplatino (RR 42%, TTP 6.6 mesi, OS 11.1 mesi) (22) e DCF modificato (RR 64%, PFS a 6 mesi 83%) (23). In questi studi, si evidenziavano, tra gli eventi avversi di grado 3-4 correlati al Bevacizumab, episodi trombo-embolici (0-29%), sanguinamento (0-4%) e perforazione gastrointestinale (0-8%). Lo studio di fase III AVAGAST ha confrontato in I linea, in 774 pazienti, il regime Cisplatino/Capecitabina con o senza Bevacizumab. Il miglioramento dell'OS, obiettivo primario dello studio, non è stato raggiunto. Il braccio con Bevacizumab rispetto al controllo presentava OS di 12.1 vs 10.1 mesi (HR 0.87; p=0.1002), TTP di 6.7 vs 5.3 mesi (HR 0.89; p=0.0037) e RR del 46 vs 37% (p=0.0315) (24) (Tabella 4).

Tabella 4 Studi di fase II-III con Bevacizumab (Beva) in I linea nel carcinoma gastrico (G) e della giunzione esofago-gastrica (GEG) avanzato

Autore	Regime	Fase	N. pz.	N. G/GEG	RR (%)	TTP (mesi)	OS (mesi)	Tossicità G3/4 (%)
Shah, 2006 (19)	CDDP/IRI + Beva	II	47	24/23	65	8.3	12.3	Neutropenia: 27 Ipertensione: 28 Tromboembolica: 25 Diarrea: 15 Perforazione gastrica: 6 Sanguinamento GI: 4
Enzinger, 2008 (20)	CDDP/IRI/ Docetaxel + Beva	II	32	12/7/13*	63	n.r.	n.r.	Neutropenia: 22 Diarrea: 28 Tromboembolica: 9
Cohenuram, 2008 (21)	FOLFOX + Beva	II	16	7/9	63	7	8.9	No episodi tromboembolici, perforazioni o sanguinamenti GI
El-Rayes, 2010 (22)	OXA/ Docetaxel + Beva	II	38	17/21	42	6.6	11.1	Neutropenia: 34 Ipertensione: 5 Diarrea: 8 Perforazioni GI: 8
Jhawer, 2009 (23)	mDCF● + Beva	II	42	20/18/4*	64	83% a 6 mesi	n.r.	Neutropenia: 50 Tromboembolica: 29 Sanguinamento GI: 4.8
Kang, 2010 (24)	Capecitabina/ CDDP vs	III	387	338/49	37	5.3	10.1	Neutropenia: 37 Anemia: 14 Tromboembolica: 11 Sanguinamento: 4 Perforazione GI: 0
	Capecitabina/ CDDP + Beva		387	333/54	46 p=0.0315	6.7 p=0.0037	12.1	Neutropenia: 35 Anemia: 10 Tromboembolica: 9 Sanguinamento: 4 Perforazione GI: 2

<sup>\*</sup> Esofago inferiore

DCF modificato

In II linea, in uno studio di fase II, la combinazione Docetaxel e Bevacizumab ha prodotto un RR del 23.5% (25). Ad oggi, non sono stati identificati fattori predittivi di risposta al Bevacizumab. Tra i nuovi farmaci anti-angiogenici, l'anticorpo anti-VEGFR-2, Ramucirumab, è in corso di valutazione verso placebo in uno studio di fase III, in 615 pazienti pretrattati, con obiettivo finale l'OS.

## Inibitori di VEGFR-2 e c-Met

Il Foretinib è stato valutato in uno studio di fase II, in pazienti con carcinoma metastatico dell'esofago distale, della giunzione esofagogastrica e dello stomaco, pretrattati. La migliore risposta è stata una SD nel 15% dei pazienti (26).

## Inibitori delle metallo-proteinasi

Le metallo-proteinasi di matrice (MMP) MMP-2, MMP-7, MMP-9 e MMP-14 sono iperespresse nel carcinoma gastrico. L'iperespressione di MMP-2 appare associata con la progressione tumorale e la presenza di metastasi linfonodali. Il Marimastat, come terapia di mantenimento, è stato confrontato con il placebo in uno studio di fase III, che ha arruolato 369 pazienti trattati in precedenza con una chemioterapia a base di 5-Fluorouracile. Lo studio aveva come obiettivo primario l'OS. L'obiettivo primario non è stato raggiunto, con una OS nei pazienti trattati con Marimastat di 5.2 vs 4.5 mesi del placebo (HR 1.23; p=0.07) (27).

### Inibitori di mTOR

Nei pazienti sottoposti a gastroresezione con intento curativo, l'espressione citoplasmatica di mTOR fosforilato appare correlata con una peggiore DFS ed OS. L'Everolimus è stato valutato in uno studio di fase II, in pazienti pretrattati. Non è stata osservata nessuna risposta clinica ed una SD nel 56% dei pazienti con PFS di 2.7 mesi ed OS di 10.1 mesi (28). Uno studio di fase III, che confronta l'Everolimus in monoterapia verso il placebo con un reclutamento previsto di 633 pazienti pretrattati ed obiettivo primario l'OS, è attualmente in corso.

# Inibitori di proteosomi

In uno studio di fase II, il Bortezomib è stato valutato in combinazione con Irinotecan in I linea ed in monoterapia, in pazienti pretrattati.

In I linea, venivano ottenuti: RR del 28%, PFS di 3.5 mesi ed OS di 10.5 mesi. Nei pazienti pretrattati non veniva osservata alcuna risposta, con PFS di 1.4 mesi ed OS di 9.9 mesi (29).

## Inibitori multitarget

Il Sorafenib, che ha come bersaglio CRAF, BRAF, C-KIT, FLT-3, VEGFR e PDGF-β, in uno studio di fase II in I linea in combinazione con Cisplatino e Docetaxel, ha prodotto il 54% di RR, TTP di 5.8 mesi ed OS di 13.6 mesi. La tossicità ematologica è stata rilevante, con una neutropenia di grado 3-4 nel 64% dei pazienti (30). Il Sunitinib con attività anti-VEGFRs, PDGFRs, C-KIT, RET e FLT-3 è stato valutato in due studi di fase II in pazienti pretrattati. In un primo studio, venivano osservati RR del 2.6% e SD nel 21% (31). In uno studio successivo, si ottenevano il 5.2% di RR ed SD nel 26.3%, con TTP di 1.4 mesi ed OS di 5.9 mesi (32).

## **BIBLIOGRAFIA**

- Doi T, Koizumi W, Siena S et al. and pharmacokinetics of gefitinib (ZD1839) in pretreated patients with metastatic gastric cancer. *Proc ASCO* 2003; 22:258 1036A
- 2. Adelstein DJ, Rybicki LA, Carrol M et al. Phase II trial of gefitinib for recurrent or metastatic esophageal or gastroesphageal junction (GEJ) cancer. *Proc ASCO GI 2005; 85:A5*
- 3. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006; 24:4922-7
- 4. Pinto C, Di Fabio F, Siena S et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol 2007; 18:510-7*
- 5. Moehler MH, Trarbach T, Seufferlein T et al. Cetuximab with irinotecan/Na-Fa/5-FU as first-line treatment in advanced gastric cancer: Preliminary results of a nonrandomised multi-centre AIO phase II study. *Proc ASCO GI 2008; 102A*
- 6. Han SW, Oh DY, Im SA et al. Phase II study and biomarker analysis of cetuximab combined with modified FOLFOX6 in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2009; 100:298-304
- 7. Kim C, Lee JL, Ryu MH et al. A prospective phase II study of cetuximab in combination with XELOX (capecitabina and oxaliplatin)

- in patients with metastatic and/or recurrent advanced gastric cancer. *Invest New Drugs 2009; Epub ahead of print*
- 8. Lordick F, Luber B, Lorenzen S et al. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgeimeinschaft Internistiche Onkologie (AIO). *Br J Cancer 2010; 102:500-5*
- 9. Zhang X, Xu J, Shen L et al. A phase II study of cetuximab with cisplatin and capecitabine (Xeloda) as 1st line treatment in advanced gastric cancer. *J Clin Oncol 2008*; 26:15S Proc ASCO 15663A
- Yeh K, Hsu C, Hsu C et al. Phase II study of cetuximab plus weekly cisplatin and 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin for first-line treatment of advanced gastric cancer. J Clin Oncol 2009; 27:15S Proc ASCO 47A
- 11. Pinto C, Di Fabio F, Barone C et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX Study). *Br J Cancer 2009; 101:1261-68*
- 12. Stein A, Al-Batran SE, Arnold D et al. Cetuximab with irinotecan as salvage therapy in heavily pretreated patients with metastatic gastric cancer. *Proc ASCO GI 2007: 87A*
- 13. Tebutt NC, Sourijna T, Strickland G et al. ATTAX2- Docetaxel plus cetuximab as second-line treatment for docetaxel refractory oesophagogastric cancer: final results of a multi-center phase II trial by the AGITG. *Proc ASCO GI 2008*; 87A
- Li J, Liu X, Wang B et al. Phase II study of cetuximab in combination with modified FOLFIRI in patients with advanced gastric cancer who failed first-line chemotherapy (EFFI Study). J Clin Oncol 2010; 28:15S Proc ASCO 4107A
- 15. Cortès-Funes H, Rivera F, Alès I et al. Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC) with HER2/neu overexpression/amplification. *J Clin Oncol 2007; 28:18S Proc ASCO 4613A*
- Van Cutsem E, Kang Y, Chung H et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)-positive advanced gastric cancer (GC). J Clin Oncol 2009; 27:18S Proc ASCO 4509LBA
- 17. Iqbal S, Goldman B, Lenz HI et al. SO413: a phase II SWOG study of GW572016 (lapatinb) as first line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol 2007*; 28:18S Proc ASCO 4621A
- 18. Hecth JR, Urba SG, Koehler M et al. Lapatinib monotherapy in recurrent upper gastrointestinal malignancy: phase II study efficacy and biomarker analyses. *Proc ASCO GI 2008; 43A*

- 19. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DSH et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:5201-6
- 20. Enzinger PC, Ryan DP, Regan EM et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin, irinotecan, and bevacizumab in metastatic oesophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:15S Proc ASCO 4552A
- 21. Cohenuram MK, Lacy J. FOLFOX6 and bevacizumab (FOLFOX6/B) for metastatic esophageal (E), gasytroesophageal (GE), and gastric (G) adenocarcinoma: a single institution's initial clinical experience. *Proc ASCO GI 2008: 74A*
- 22. El-Rayes BF, Zalupski M, Bekai-Saab T et al. A phase II study of bevacizumab, oxaliplatin, and docetaxel in locally advanced and metastatic gastric and gastroesophagel junction cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(10):1999-2004
- 23. Jhawer M, Tse A, Ilson D et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF), and bevacizumab (beva) in patients with metastatic gastroesophageal (GE) adenocarcinoma. *Proc ASCO GI* 2009; 10A
- 24. Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E et al. AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 2010; 28:15S Proc ASCO 4007LBA
- 25. Enzinger PC, Fidias P, Meyerhardt J et al. Phase II study of bevacizumab and docetaxel (AVATAX) in metastatic esophageal and gastric cancer. *Proc ASCO GI 2006*; 68A
- 26. Jhawer M, Kindler HL, Wainberg Z et al. Assessment of two dosing schedules of GSK163089 (GSK089), a dual MET/VCEGFR2 inhibitor, in metastatic gastric cancer: interim results of multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27:18S Proc ASCO 4502A
- 27. Bramhall SR, Halluissewy MT, Whiting J et al. Marimastat as maintenance therapy for patients with advanced gastric cancer: a randomised trial. *Br J Cancer 2002; 86:1864-70*
- 28. Doi T, Muro K, Boku N et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:1904-10
- 29. Ocean AJ, Schnoll-Sussman F, Che X et al. Phase II study of PS-341 (VELCADE, bortezomib) with or without irinotecan in patients (pts) with advanced gastric adenocarcinoma (AGA). *Proc ASCO GI 2005; 31A*
- 30. Sun W, Powell M, O'Dwyer J et al. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal Junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 2010; 28:2947-51

- 31. Bang Y, Kang Y, Kang W et al. Sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer: preliminary results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2007; 28:18S Proc ASCO 4603A
- 32. Mohler M, Hartman J, Lordick F et al. An open-label, multicenter AIO phase II trial of sunitinib for patients with chemo-refractory metastatic gastric cancer. *Proc ASCO GI 2010; 71A*

## 16.0 RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

- 16.1 Problemi nutrizionali e dieta nel gastrectomizzato totale
- 16.2 Helicobacter pylori e cancro gastrico
- 16.3 Percorso diagnostico-terapeutico del paziente con carcinoma gastrico

# 16.1 Problemi nutrizionali e dieta nel gastrectomizzato totale

#### Premessa

La gastrectomia totale causa invariabilmente una significativa perdita di peso, principalmente dovuta ad una riduzione dell'intake calorico, a sua volta provocato da un senso di sazietà precoce, che viene lamentato molto frequentemente dai pazienti, specie nei primi mesi dopo l'intervento. Recenti studi hanno permesso di chiarire che alla base del disturbo alimentare potrebbe esservi un'alterata produzione di ormoni gastroenterici (1,2). Dopo un intervento di gastrectomia totale, la ricostruzione del canale alimentare può avvenire con modalità tecniche diverse che prevedono, in ogni caso, l'esecuzione preliminare di un'esofago-digiuno-anastomosi o con una semplice, lunga ansa ad Y secondo Roux oppure con la creazione di una pouch digiunale, che viene interposta fra esofago e duodeno prossimale, al fine di mantenere il transito duodenale degli alimenti (2). Il passaggio precoce e rapido del cibo nel piccolo intestino, specialmente nelle ricostruzioni che saltano il transito duodenale, come avviene nella gastrectomia totale secondo Roux, è in grado di indurre un'iperglicemia post-prandiale; anche i livelli di insulina dopo pasto glucidico risultano più elevati nei pazienti sottoposti a gastrectomia totale. Allo stesso modo, la produzione di colecistochinina è significativamente più elevata rispetto ai controlli normali, specie dopo ricostruzione secondo Roux (1). Queste alterazioni ormonali si ritiene possano contribuire al senso di sazietà precoce lamentato dai pazienti; d'altra parte, studi condotti con traccianti radioattivi somministrati come pasto scintigrafico hanno confermato l'accelerato transito intestinale, ma non in tutti i casi e non sempre tale da interferire con la digestione e l'assorbimento dei nutrienti (3). Va in effetti precisato che sono molti gli studi scientifici che trattano i disturbi nutrizionali di pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica od a gastrectomia parziale per ulcera peptica o cancro gastrico, mentre sono molto pochi quelli relativi alla gastrectomia totale.

## Problemi nutrizionali dei pazienti gastrectomizzati

## Dumping syndrome

La diagnosi è essenzialmente clinica. Il sintomo può essere precoce o tardivo. Se precoce, si presenta generalmente subito dopo il pasto (entro 15-30 minuti) con ipotensione, tachicardia e vertigini. La causa è imputata ad un rapido rilascio di un pasto iperosmolare a livello del digiuno. Se è tardivo, si manifesta un paio di ore dopo il pasto con sensazione di stanchezza, lipotimia, sensazione di freddo e profusa sudorazione. È causato probabilmente da una produzione eccessiva di insulina da parte del pancreas in risposta ad un aumento della glicemia, in seguito ad un veloce assorbimento di glucosio nel primo tratto dell'intestino tenue (4). La sindrome è più frequente ed accentuata nei primi 2-3 mesi dopo l'intervento chirurgico.

## Esofagite da reflusso

L'esofagite da reflusso alcalino si osserva in circa il 25% dei pazienti sottoposti a gastrectomia totale; di essi, circa l'83% lamenta pirosi. Nonostante questo, i dati relativi alla valutazione del pH esofageo nei pazienti sottoposti a gastrectomia totale non sono risultati modificati in maniera statisticamente significativa, sia nei pazienti che avevano sia in quelli che non avevano un'esofagite endoscopica, definita in base ai criteri di Los Angeles (4). Secondo Yumiba et al. (5), la misurazione dell'assorbimento della bilirubina è un esame più appropriato della pHmetria esofagea per la valutazione quantitativa del reflusso di bile in esofago e della conseguente esofagite alcalina.

# Perdita di peso - Malnutrizione

La perdita di peso è un sintomo particolarmente frequente nel paziente gastrectomizzato, a prescindere dall'eventuale ripresa di malattia. Nel lungo termine, si può osservare lo sviluppo di malnutrizione secondaria al ridotto apporto di calorie e nutrienti. Di conseguenza, è necessario il continuo monitoraggio dello stato nutrizionale con la valutazione dei parametri antropometrici e biochimici (4).

## Malassorbimento di calcio

L'assorbimento ridotto di calcio, a causa dell'esclusione del duodeno e del digiuno prossimale, di vitamina D, a causa del malassorbimento dei grassi e/o dell'insufficiente assunzione orale di vitamina D e di calcio, sono considerati possibili cause di malattie metaboliche dell'osso, come l'osteomalacia, l'osteoporosi od una combinazione di entrambe (6,7). Dopo una gastrectomia totale vengono osservati ridotti livelli di calcio e di 25-idrossivitamina D ed aumento dei livelli dell'ormone paratiroideo (PTH) e di 1,25-idrossi vitamina D nel sangue (7). Diversi studi hanno documentato le conseguenze a lungo termine della ridotta densità minerale ossea e della maggiore prevalenza di fratture dopo una gastrectomia. Lo studio di Glatzle et al. (7) ha mostrato una prevalenza sia di osteoporosi sia di fratture vertebrali del 25%, nella popolazione di pazienti sottoposti a gastrectomia totale con follow-up di almeno 5 anni. Secondo Ichikawa et al. (6), anche se non clinicamente percepibili, le anomalie del metabolismo del calcio si verificano già nel primo periodo post-operatorio.

#### Diarrea - Steatorrea

La diarrea è uno dei sintomi più frequenti nella fase post-operatoria, presente in oltre il 30% dei casi (4). La presenza di materiale indigerito od osmoticamente attivo contribuisce negativamente all'assorbimento dei nutrienti, determinando quella che nel gastroresecato costituisce la sequela più comune (8). E' spesso associata ad un aumento consistente dell'escrezione fecale dei grassi (steatorrea). La steatorrea è causata dalla diminuita secrezione cloridropeptica che, favorendo la proliferazione batterica del tratto prossimale dell'intestino e la deconiugazione dei sali biliari, ostacola la formazione delle micelle e favorisce il malassorbimento lipidico (4).

# Anemia sideropenia

In letteratura, la prevalenza di anemia da carenza di ferro nei pazienti gastrectomizzati varia dal 15% al 54% ed è probabilmente causata dalla riduzione della solubilità del ferro inorganico, a sua volta dovuta alla diminuita/assente secrezione acida dello stomaco. Fattori concausali possono essere la riduzione dell'assorbimento a causa dell'esclusione del duodeno, l'esofagite alcalina secondaria da reflusso biliare o, ancora, la ridotta assunzione con la dieta (9).

# Anemia megaloblastica

E' una complicanza che si verifica in genere dopo 2-4 anni dalla chirurgia, una volta che sono esaurite le scorte corporee di vitamina B12 (10). Si stima che il 20% del totale dei pazienti gastroresecati sviluppino anemia megaloblastica, prevalenza più bassa di quella osservata per l'anemia sideropenica. Nei pazienti sottoposti a gastrectomia totale che sviluppano anemia megaloblastica, si verifica insufficiente produzione del fattore intrinseco, con conseguente riduzione di assorbimento della vitamina B12 nell'ileo ed eritropoiesi displastica (11).

## Dieta nel paziente gastrectomizzato totale

Dopo l'intervento di gastrectomia totale vi è una fase di catabolismo accentuato, che interessa però la sola fase post-operatoria. Il grado di catabolismo (come la spesa energetica a riposo) è invece nella norma o ridotto nei pazienti gastrectomizzati non complicati ed in condizioni stabilizzate.

Il supporto nutrizionale nel paziente gastrectomizzato ha lo scopo di prevenire la malnutrizione e l'accelerato catabolismo, attraverso la redistribuzione dei macronutrienti ed un'adeguata supplementazione dei micronutrienti (Tabella 1). Una corretta impostazione della dieta favorisce la guarigione tessutale dopo la chirurgia, integra le carenze nutrizionali causate dall'asportazione dello stomaco, mette la porzione residua dell'apparato gastroenterico in condizioni di vicariare funzioni fisiologicamente non di sua pertinenza, rinforza il sistema immunitario ed elimina, od almeno riduce, la sintomatologia causata dalle diverse sindromi post-gastrectomia (4). Inoltre, pur in assenza di forti evidenze di efficacia è consigliata anche una supplementazione di enzimi pancreatici.

# Tabella 1 Caratteristiche della dieta per il paziente gastrectomizzato (4)

- pasti piccoli, frequenti e regolari (n. 6-7)
- cibi liquidi consumati lontano da quelli solidi
- evitare eccessive quantità di zuccheri semplici, saccarosio e cibi dolci in genere
- evitare eccessive quantità di grassi
- ridotte quantità di frutta e verdura devono essere comunque consigliate, considerando l'effetto saziante
- evitare di consumare il pasto prima di coricarsi e far trascorrere un paio di ore dopo il pasto prima di stendersi
- consigliare il consumo di supplementi iperproteici ed ipercalorici, introducendoli gradualmente ed a piccoli sorsi

## Dumping syndrome

Se il sintomo è precoce, è necessaria un'attenta valutazione della dieta, che limiterà gli zuccheri semplici aumentando, invece, quelli complessi e separando i cibi solidi dai liquidi. Anche la presenza di piccoli pasti, che includono sia proteine sia grassi, può aiutare a ridurre l'incidenza di *dumping syndrome* precoce. Se il sintomo è tardivo, generalmente si risolve con l'ingestione di glucidi complessi o minime quantità di zuccheri semplici e carboidrati raffinati ad ogni pasto, consumando separatamente i cibi liquidi e quelli solidi (4).

# Esofagite da reflusso

I pazienti con eccessivo reflusso di bile e gravi sintomi correlati dovrebbero essere sottoposti, nelle 24 ore, al monitoraggio dei succhi biliari in esofago per confermare l'origine dei loro sintomi. Una volta confermato il quadro clinico secondario a reflusso di bile, se questo è molto grave, può essere considerata l'opzione chirurgica di un allungamento dell'ansa anastomizzata all'esofago (12,13).

# Perdita di peso - Malnutrizione

Il paziente dovrà essere incoraggiato a consumare pasti piccoli e frequenti, ricchi, in particolare, di proteine e carboidrati complessi.

Potrebbe essere utile l'inserimento nella dieta di supplementi ipercalorico-proteici assunti in piccoli sorsi durante l'arco della giornata (4).

## Malassorbimento di calcio

Ad oggi, solo pochi studi hanno esaminato la supplementazione di calcio e vitamina D dopo gastrectomia. In assenza di una misura di documentata efficacia per aumentare la densità minerale ossea in questa categoria di pazienti, la raccomandazione generale è di supplementare la dieta con calcio e vitamina D per prevenire la perdita ossea indotta dalla gastrectomia totale (7). Secondo Ichikawa et al. (6), è consigliata una somministrazione precoce sia di calcio sia di vitamina D, in forma di lattato di calcio (3 g/die) ed alfa-cocalciferolo (1 µg/die). Poiché i bifosfonati si sono dimostrati efficaci nell'aumentare la densità minerale ossea e nel ridurre il tasso di fratture vertebrali nelle donne con osteoporosi, il loro impiego è stato proposto anche nei pazienti gastrectomizzati totali con ridotta densità ossea (7). Oltre alla supplementazione farmacologica, gli stessi Autori raccomandano che i pazienti assumano pesce almeno 1 volta alla settimana e latte o derivati almeno 1 volta al giorno.

## Diarrea - Steatorrea

Può essere utile una riduzione dei grassi nella dieta, raccomandando una rigida esecuzione della dieta frazionata in pasti piccoli e frequenti (6-7/die) (4).

# Anemia sideropenia

Secondo Love et al. (14), è opportuno iniziare la supplementazione orale di ferro nei pazienti che abbiano livelli di emoglobina superiori a 10 g/dL (14). Il solfato ferroso (325 mg, idrato) o fumarato ferroso (200 mg) forniscono 65 mg di ferro per capsula. Si deve istruire il paziente ad assumere da 1 a 2 capsule al giorno per prevenire la carenza di ferro o da 3 a 4 capsule al giorno per il trattamento di pazienti con carenza documentata. Se i parametri non migliorano dopo alcune settimane di terapia, il dosaggio dovrebbe essere aumentato. Può essere assunto un preparato liquido quando le capsule non sono ben tollerate. Gli alimenti ricchi di calcio, come tè, cereali e crusca, riducono l'assorbimento del ferro e non dovrebbero essere consumati insieme o subito dopo la dose di ferro. Nei pazienti che rimangono refrattari alla supplementazione orale potrebbe essere necessario il

trattamento con ferro parenterale, soprattutto se sintomatici e/o con livelli di emoglobina < 10 g/dl. La via di somministrazione endovenosa è meglio tollerata di quella intramuscolare e pertanto dovrebbe essere preferita. Le formulazioni come ferro destrano (50 mg di ferro elementare/ml), ferrico ossido saccarato (20 mg di ferro elementare/ml) o sodio ferrigluconato (12.5 mg/ml) possono essere utilizzate, calcolando la quota necessaria di ferro secondo la seguente formula: Ferro (mg) = [0.3 x peso corporeo del paziente in kg x 2.2 x 100 (14.8 - emoglobina del paziente)] / 14.8.

La maggior parte dei pazienti adulti con *deficit* di ferro richiede da 1 a 2 g di ferro o da 20 a 40 ml di ferro destrano. I pazienti obesi possono avere necessità più elevate. La dose è in genere somministrata diluita in soluzione salina in un tempo di almeno 1 o 2 ore. Alcuni pazienti possono richiedere la somministrazione di ferro per via endovenosa più volte all'anno per mantenere le riserve (14). Dal punto di vista dietetico, i pazienti dovrebbero essere incoraggiati ad assumere alimenti ricchi in ferro facilmente assorbibile come la carne rossa ed il fegato. È meno assorbibile, invece, il ferro non-eme di cui sono ricchi alcuni alimenti come cereali, tuorlo d'uovo e vegetali a foglia verde. La vitamina C aumenta l'assorbimento di ferro, di conseguenza se ne suggerisce l'assunzione durante i pasti inserendo nella dieta agrumi come arancia, limone e pompelmo. Al contrario, il tè ne diminuisce l'assorbimento, quindi se ne sconsiglia l'uso oppure l'assunzione lontana dal pasto (1-2 ore di distanza) (15).

# Anemia megaloblastica

Attualmente, non vi sono test *gold standard* per la diagnosi di carenza di vitamina B12. Quando i livelli plasmatici di vitamina B12 sono < 150 ng/L e/o si sospetta un'anemia megaloblastica da carenza di vitamina B12 è consigliata la ripetizione del dosaggio, insieme alla determinazione dei livelli di omocisteina e di acido metilmalonico nel sangue (11). Secondo Dali-Youcef et al. (16), i pazienti con carenza di vitamina B12 dovrebbero ricevere 1.000 μg/giorno di cianocobalamina per via parenterale (intramuscolare o sottocutanea) per una settimana, seguiti da 1.000 μg/settimana per un mese e poi 1.000 μg/mese per tutta la vita. In alternativa, è efficace la stessa dose di idrossicobalamina somministrata per via intramuscolare ogni 1-3 mesi per tutta la vita. Questa forma di cobalamina si deposita maggiormente e più a lungo nei tessuti rispetto alla cianocobalamina e, quindi, può essere somministrata con minore frequenza (11).

Anche se disponibile, il trattamento con cobalamina orale non è ancora stato pienamente convalidato nella pratica clinica in termini di efficienza a lungo termine (10). Si consiglia di eseguire una determinazione dell'emocromo una volta all'anno nei pazienti in trattamento a lungo termine per carenza di vitamina B12 (11).

#### TBC

Infine, per quanto riguarda l'importante e dibattuta relazione tra gastrectomia ed insorgenza di TBC, almeno in Giappone tale associazione è stata accertata oltre ogni dubbio (17).

#### **BIBLIOGRAFIA**

- 1. Kalmár K, Németh J, Kelemen A, Horváth OP. Postprandial gastrointestinal hormone production is different, depending on the type of reconstruction following total gastrectomy. *Ann Surg 2006*; 243(4):465-71
- 2. Kalmár K, Káposztás Z, Varga G, Cseke L, Papp A, Horváth OP. Comparing aboral versus oral pouch with preserved duodenal passage after total gastrectomy: does the position of the gastric substitute reservoir count? *Gastric Cancer 2008: 11(2):72-80*
- 3. Kamiji MM, Troncon LEA, Suen VMM, Oliveira RB. Gastrointestinal transit, appetite, and Energy balance in gastrectomized patients. *Am J Clin Nutr* 2009: 89:231-9
- 4. Biancone L, Ficoneri C, Pallone F. Patologie dello stomaco: gastrite, ulcera, resezione gastrica, dumping syndrome. *In: Manuale di Nutrizione clinica e scienze dietetiche applicate pagg. 167-82 Società Editrice Universo, Roma 2006*
- 5. Yumiba T, Kawahara H, Nishikawa K, Inoue Y, Ito T, Matsuda H. Impact of esophageal bile exposure on the genesis of reflux esophagitis in the absence of gastric acid after total gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(7):1647-52
- 6. Ichikawa C, Takiguchi N, Koda K, Oda K, Suzuki H, Miyazaki M. Early phase metabolic bone disorders after gastrectomy. Influence of active vitamin D treatment. *Dig Dis Sci 2002; 47(8):1886-90*
- 7. Glatzle J, Piert M, Meile T, Besenthal I, Schafer JF, Konigsrainer A, Zittel TT. Prevalence of vertebral alterations and the effects of calcium and vitamin D supplementation on calcium metabolism and bone mineral density after gastrectomy. *Br J Surg 2005*; 92(5):579-85

- 8. Maeda T, Munakata T. The effect of appropriate eating habits, depressive state, and social support on postoperative symptom experience among Japanese postgastrectomy patients. *Gastroenterol Nurs* 2008; 31(6):423-9
- 9. Mimura ECM, Bregano JW, Dichi JB, Gregorio EP, Dichi I. Comparison of ferrous sulfate and ferrous glycinate chelate for the treatment of iron deficiency anemia in gastrectomized patients. *Nutrition* 2008; 24:663-8
- 10. Fernando-Banares F, Monzon H, Forne M. A short review of malabsorption and anemia. *World J Gastroenterol* 2009; 15(7):4644-52
- 11. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of Macrocytosis. *Clin Med Res* 2006; 4(3):236-41
- 12. Collard JM, Romagnoli R. Roux-en-Y jejunal loop and bile reflux. *Am J Surg 2000; 179(4):298-303*
- 13. Mabrut JY, Collard JM, Romagnoli R, Gutschow C, Salizzoni M. Oesophageal and gastric bile exposure after gastroduodenal surgery with Henley's interposition or a Roux-en-Y loop. *Br J Surg 2004;* 91:580-5
- 14. Love AL, Bilett HH. Obesity, bariatric surgery and iron deficiency: true, true, true and related. *Am J Hematol* 2008; 83:403-9
- 15. Alleyne M, Horne MDK, Miller JL. Individualized treatment for iron deficiency anemia in adults. *Am J Med 2008; 121(11):943-8*
- 16. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM 2009; 102(1):17-28*
- 17. Yokoyama T, Sato R, Rikimaru T, Hirai R, Aizawa H. Tuberculosis associated with gastrectomy. *J Infect Chemother 2004 Oct;10(5):299-302*

# 16.2 Helicobacter pylori e cancro gastrico

Il cancro gastrico rappresenta nel mondo il quarto tumore in termini di incidenza ed il secondo per mortalità, responsabile del 10.4% delle morti dovute a cancro (vedi cap. 1.0).

Molti fattori di rischio sono stati identificati, la maggior parte dei quali correlati ad abitudini alimentari e stili di vita, tra i quali una dieta ricca di sale e le abitudini voluttuarie, come il consumo di alcool ed il fumo di tabacco.

Nel 1983, due ricercatori australiani, Warren e Marshall (1), hanno dimostrato la presenza di un batterio spiraliforme, Gram negativo, con uno spiccato tropismo per la mucosa gastrica, chiamato successivamente *Helicobacter pylori*. L'infezione viene acquisita generalmente durante l'infanzia e, se il paziente non viene sottoposto ad adeguate terapie eradicanti, l'infezione può persistere per tutta la vita. Il fumo, l'assunzione di alcolici e la dieta non sembrano correlati all'infezione da *H.pylori*. Il batterio si può trasmettere per via sia oro-orale sia oro-fecale e l'esistenza di una trasmissione dell'infezione da persona a persona è suggerita dalla frequente diffusione intrafamiliare

La presenza del batterio nello stomaco determina nella totalità dei casi la comparsa di una gastrite cronica; l'infezione è stata, inoltre, correlata all'insorgenza dell'ulcera peptica, del cancro e del linfoma gastrico.

Molti meccanismi patogenetici circa il ruolo dell'infezione nella carcinogenesi gastrica sono stati proposti, ma si pensa che il meccanismo primario sia rappresentato dall'infiammazione cronica gastrica. Da un punto di vista patogenetico, il danno da infezione da *H.pylori* è legato sia a fattori di pertinenza microbica (ureasi, enzimi litici come lipasi e fosfolipasi, tossine e citotossine) sia a fattori di pertinenza dell'ospite (reazione flogistica cronica con richiamo di cellule infiammatorie, produzione di citochine ed attivazione del sistema immunitario). L'*H.pylori* è in grado di sopravvivere nell'ambiente acido dello stomaco mediante la produzione di ureasi, che catalizza l'idrolisi dell'urea presente nel lume gastrico in ammoniaca e bicarbonati. Inoltre, il batterio è dotato di flagelli unipolari che lo rendono mobile, permettendo, insieme alla produzione di enzimi mucolitici, di penetrare nello strato di muco.

La colonizzazione gastrica da parte del batterio induce una risposta infiammatoria con attivazione iniziale di neutrofili e, in seguito, di

linfociti B e T, macrofagi e plasmacellule. Questo intenso infiltrato infiammatorio determina la produzione di composti reattivi dell'ossigeno e dell'azoto, come l'ossido nitrico, implicati nel danno epiteliale e nella carcinogenesi. Lo *stress* ossidativo danneggia le cellule epiteliali, incrementando i danni a carico del DNA ed inibendo i meccanismi di riparazione, alterando pertanto i processi di controllo della proliferazione cellulare.

Inoltre, la produzione di metalloproteasi della matrice (*Matrix Metallo Proteinases*, MMP-p e MMP-2), da parte delle cellule infiammatorie e stromali, ha un ruolo importante nel rimodellamento tessutale e sembra inoltre essere implicata nei processi infiammatori e di carcinogenesi. Livelli aumentati di MMP-2 e MMP-9 sono stati riportati nei pazienti con cancro gastrico e si riducono significativamente dopo l'eradicazione dell'infezione da *H.pylori*.

Il danno mucoso gastrico è anche determinato da fattori di virulenza batterica codificati dall'isola di patogenicità cag, in particolare la proteina citotossica A (CagA) e la citotossina vacuolizzante A (VacA). La maggior parte dei ceppi di *H.pylori* esprime la proteina VacA, una tossina che entra nelle membrane delle cellule epiteliali ed induce la formazione di vacuoli; questo, oltre ad alterare l'integrità cellulare, determina il rilascio del citocromo C dai mitocondri ed induce l'apoptosi. Alti gradi d'infiammazione sono inoltre associati ad infezione con ceppi H.pylori CagA-positivi e la gastrite cronica indotta da tali ceppi batterici aumenta il rischio di cancro fino a 1.64 volte. Inoltre, la presenza della citotossina CagA determina un aumento dell'espressione dell'enzima ciclossigenasi-2 (COX-2) sia nella mucosa gastrica sia nel cancro, che promuove il processo di cancerogenesi aumentando la proliferazione cellulare, inibendo l'apoptosi ed aumentando l'invasività delle cellule maligne. L'espressione dell'enzima COX-2 diminuisce significativamente dopo l'eradicazione dell'infezione da *H.pylori*. Inoltre, la somministrazione di inibitori selettivi od aspecifici dell'enzima COX-2, come i farmaci antiinfiammatori non-steroidei, sembrano ridurre il rischio di cancro gastrico non-cardiale. D'altra parte, la tossicità di tali farmaci non permette un loro uso a fine chemiopreventivo.

L'infezione da *H.pylori* ha rivoluzionato l'approccio alle malattie del tratto digestivo superiore. L'associazione di questo batterio con i processi di carcinogenesi gastrica è stata ormai ampiamente documentata. L'*H.pylori* è tutt'oggi riconosciuto come un forte fattore di rischio del cancro gastrico ed è stato classificato dall'Agenzia per la

Ricerca sul Cancro (IARC) come agente carcinogeno di gruppo I, come il fumo di sigaretta per il cancro del polmone (2).

In particolare, negli ultimi due decenni, studi epidemiologici su larga scala, meta-analisi di studi caso-controllo e modelli animali sperimentali hanno ampiamente documentato l'associazione tra infezione da *H.pylori* e cancro gastrico. Nel 2001, l'*Helicobacter and Cancer Collaborative Group* ha pubblicato una meta-analisi che includeva esclusivamente studi prospettici, dimostrando una significativa associazione tra l'infezione da *H.pylori* e il cancro gastrico non-cardiale, con una *Odds Ratio* (OR) di 2.97 (95% Intervallo di Confidenza (IC): 2.34 - 3.77) (3). Nessuna associazione è stata invece dimostrata per il cancro gastrico cardiale.

L'evidenza più solida della correlazione tra infezione da *H.pylori* e carcinogenesi gastrica proviene dagli studi prospettici di coorte. Un'analisi combinata di 12 studi prospettici ha dimostrato un aumento di 6 volte il rischio di sviluppare un cancro gastrico dopo un *follow-up* di 10 anni.

Una volta stabilito il ruolo dell'infezione da *H.pylori* nella carcinogenesi gastrica, sono stati concepiti molti studi per valutare l'effetto dell'eradicazione dell'infezione nella prevenzione primaria e secondaria del cancro gastrico (4). La maggior parte degli studi, seppur condotti in aree ad alta incidenza e prevalenza di cancro gastrico, non raggiungono un adeguato campione statistico per dimostrare un'eventuale differenza tra il gruppo trattato con terapia eradicante e quello trattato con placebo o non trattato (5).

Sarebbe infatti necessario arruolare diverse migliaia di soggetti per almeno 10 anni per raggiungere un adeguato campione statistico. Per questo motivo, molti studi hanno valutato come *outcome* primario l'effetto dell'eradicazione dell'infezione da *H.pylori* sulle lesioni preneoplastiche gastriche (atrofia, metaplasia intestinale e displasia). La quasi totalità degli studi ha riportato una regressione, od una non progressione, di tali lesioni dopo l'eradicazione.

Solo due studi randomizzati controllati sono stati condotti con obiettivo primario di prevenire lo sviluppo del cancro gastrico (6,7). Entrambi gli studi sono stati realizzati in aree ad alto rischio di cancro gastrico, Cina e Giappone, e hanno concluso che l'eradicazione dell'infezione previene in modo efficace lo sviluppo del cancro gastrico. Nello studio cinese, tale prevenzione ha effetto soprattutto nei pazienti in cui non si sono sviluppate le lesioni pre-neoplastiche (atrofia, metaplasia intestinale e displasia), mentre nello studio

giapponese l'effetto chemiopreventivo della terapia eradicante non sembra solo esclusivamente confinato alle fasi iniziali della carcinogenesi, ma anche a quelle più avanzate.

Nel 2009, è stata pubblicata una meta-analisi di studi randomizzati controllati per determinare se la terapia eradicante sia una strategia preventiva efficace nel ridurre il rischio di cancro gastrico noncardiale (8). Valutando un totale di 6.143 partecipanti, la meta-analisi ha mostrato un *trend* della terapia eradicante nel ridurre il rischio d'insorgenza del cancro gastrico (Rischio Relativo 0.65; 95% IC, 0.42-1.01; p=0.05). E' importante notare che la maggior parte dei pazienti, al momento dell'arruolamento nei vari studi, aveva già sviluppato gastrite atrofica o metaplasia intestinale, suggerendo che la terapia eradicante potrebbe incidere anche nelle fasi più avanzate della carcinogenesi gastrica e che quest'ultima possa essere perfino interrotta in seguito all'eradicazione dell'infezione da *H.pylori*. D'altra parte, questa meta-analisi dimostra anche che il rischio di sviluppare un cancro gastrico dopo l'eradicazione è ridotto, ma non abolito.

Sarebbero pertanto necessari ulteriori studi di conferma dell'effetto preventivo dell'eradicazione dell'*H.pylori* sul rischio di sviluppare il cancro gastrico. Tuttavia, nuovi studi clinici sono difficilmente realizzabili per problemi logistici, metodologici ed economici; soprattutto, non trattare pazienti *H.pylori*-positivi con lesioni preneoplastiche o con *Early Gastric Cancer* non sarà più possibile per ragioni etiche.

Quasi metà della popolazione mondiale è portatrice d'infezione da *H.pylori*, ma solamente alcuni sviluppano cancro gastrico. Pertanto, una diffusa campagna di eradicazione non sarebbe né fattibile né consigliabile, soprattutto nei Paesi a bassa prevalenza di cancro gastrico. Appare comunque opportuno in caso di diagnosi d'infezione da *H.pylori*, in presenza o meno di lesioni preneoplastiche, prescrivere una terapia eradicante (9).

Occorre, infine, ricordare che il cancro gastrico, come molte altre neoplasie, ha una patogenesi multifattoriale, per cui eradicare l'infezione da *H.pylori* riduce, ma non abolisce, il rischio di insorgenza di tumore. Pertanto, anche dopo eradicazione dell'infezione è opportuno, in presenza di lesioni pre-neoplastiche, continuare un *follow-up* endoscopico.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- 1. Warren R, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet 1983; 321:1273-1275*
- 2. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter Pylori. *Lyon: IACR 1994*
- 3. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut 2001; 49:347-53*
- 4. Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:133-41
- 5. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter 2007; 12(suppl 2):32-8*
- Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama 2004*; 291:187-94
- Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:392-7
- 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*; 151:121-8
- 9. Graham DY, Shiotani A. The time to eradicate gastric cancer is now. *Gut 2005; 54:735-8*

# 16.3 Percorso diagnostico-terapeutico del paziente con carcinoma gastrico

Il trattamento della patologia oncologica è ormai così complesso da dover essere affrontato contemporaneamente da professionisti con competenze diverse. Questo fatto rende spesso accidentato il cammino del paziente, che si trova a fare da intermediario fra persone che non comunicano direttamente fra loro, quando invece dovrebbero accompagnarlo, facendolo sentire realmente al centro dell'interesse di un sistema che lavora in modo interdisciplinare e interprofessionale e che si prende in carico la sua situazione sanitaria globale.

Diventa quindi cruciale la comunicazione fra le varie componenti dell'organizzazione sanitaria tra loro ed il paziente, con una chiara esplicitazione dei vari passi che vengono intrapresi. E' quindi necessario un **percorso diagnostico-terapeutico** condiviso, che faccia da traccia comune e che eviti incomprensioni e contrasti, che spesso sono alla base del trattamento non adeguato del paziente.

# 1 - Sospetto diagnostico

Visto che un vero *screening* del carcinoma gastrico non è attualmente proponibile, la diagnosi si basa sulla valutazione dei sintomi riportati dal paziente. Questi purtroppo sono spesso aspecifici, visto che i sintomi ed i segni più significativi (dimagrimento, ematemesi e melena) sono in genere caratteristici della malattia in fase avanzata. La diagnosi differenziale dei sintomi dispeptici e l'avvio all'esame endoscopico sono compito precipuo del Medico di Medicina Generale (MMG), che deve richiedere la gastroscopia con una specificità tale da evitare un eccesso di esami inutili, ma con una sensibilità sufficiente a non farsi sfuggire i pazienti con patologia importante.

Questo è particolarmente difficile, considerata la frequenza dei sintomi dispeptici e la relativa rarità della neoplasia gastrica nella popolazione che viene in contatto con il proprio medico di famiglia: non più dell'1% dei pazienti che si presenta con sintomi dispeptici rivela poi di essere portatore di un carcinoma gastrico (1).

Ci sono ovviamente condizioni, sintomi e segni che possono orientare nel percorso verso l'esecuzione di un esame endoscopico (Tabella 1). Tuttavia, il problema del difficile rapporto tra sintomatologia e diagnosi (2) è aggravato dal fatto che i sintomi dispeptici tendono frequentemente a recidivare e cronicizzare (3), rendendo quindi ancor più difficile identificare una neoplasia gastrica in un paziente ormai

classificato come affetto da dispepsia benigna. E' evidente che uno stretto rapporto ed una buona collaborazione fra MMG e specialista può migliorare l'appropriatezza degli accertamenti diagnostici e facilitare il percorso dei casi più complessi (4,5).

## Tabella 1

1	età > 45 anni
2	presenza di sintomi e segni di allarme:
	a) anemia,
	b) dimagrimento non altrimenti spiegato,
	c) vomito ricorrente,
	d) disfagia,
	e) presenza di massa epigastrica,
	f) sanguinamento gastrointestinale
3	storia familiare positiva per cancro gastrico

Importantissima è anche la strategia dell'attesa vigile: un tentativo terapeutico, seguito da un attento riesame del paziente e l'invio all'esame endoscopico in caso di mancata risposta alla terapia adeguata o di rapida recidiva dei sintomi, alla sospensione della terapia.

# 2 - Diagnosi, staging e terapia

Una volta eseguito l'esame endoscopico e fatta quindi la diagnosi, il paziente deve essere avviato al percorso diagnostico e di *staging* e successivamente alla terapia più opportuna: tutto questo è ovviamente compito del gruppo interdisiciplinare specialistico, di cui però è opportuno faccia parte integrante anche il *team* delle cure primarie. Si sta infatti sempre più affermando, anche in Italia, l'idea di un'organizzazione delle cure primarie, in cui il MMG venga affiancato da altri professionisti, soprattutto per seguire i pazienti con le patologie più impegnative: prima di tutto l'infermiere, ma, per problemi specifici, il dietista, il fisioterapista, ecc. Il *team* così costituito deve essere in costante contatto con la struttura specialistica ed ospedaliera, con la quale deve condividere i percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali

Nel caso del paziente con patologia oncologica e, in particolare, con neoplasia gastrica, il *team* delle cure primarie deve partecipare alle varie fasi del cammino del paziente in ambiente ospedaliero, accompagnandolo ed affrontando, insieme ai colleghi specialisti, le difficoltà, i fraintendimenti e le ansie che inevitabilmente si presenteranno. In particolare, i "curanti" dovrebbero far sentire il paziente al centro della loro attenzione, offrendogli la sicurezza di un percorso condiviso, piuttosto che consigli e considerazioni diversi, che spesso provocano incertezza e sconcerto, dando il via a pericolosi e spiacevoli "viaggi della speranza".

D'altra parte, la partecipazione del *team* territoriale al percorso di cura è fondamentale anche in considerazione dei sempre più brevi periodi di ricovero ospedaliero: molto spesso, il paziente viene seguito dall'*équipe* specialistica in *day hospital* o mediante appuntamenti ambulatoriali, rimanendo quindi per gran parte del tempo della fase diagnostica e terapeutica al proprio domicilio ed avendo quindi come referente immediato il MMG.

In particolare devono essere condivisi:

- le decisioni terapeutiche che, anche se sono ovviamente in mano agli specialisti, dovrebbero essere condivise con il MMG, che conosce bene le attitudini ed i desideri del paziente e della sua famiglia e che può orientare le scelte anche sulla base di elementi extra-clinici, che però si rivelano spesso fondamentali per una buona riuscita dell'*iter* terapeutico;
- il decorso post-chirurgico con il controllo dei problemi nutrizionali;
- la terapia medica per la gestione degli effetti collaterali;
- la diagnosi ed il trattamento dei sintomi e delle malattie intercorrenti.

# 3 - Follow-up

Il *follow-up* dei pazienti neoplastici viene attualmente eseguito dalle strutture specialistiche oncologiche, ma si parla con sempre maggior frequenza di affidare alle cure primarie almeno i pazienti con prognosi migliore.

Questo permetterebbe di riservare l'accesso alle strutture specialistiche ai casi che realmente ne abbiano la necessità, riducendo anche l'ansia che inevitabilmente accompagna il ritornare, anche se a distanza di molto tempo, nella situazione della malattia.

Anche se sono sempre più numerose le esperienze riportate in letteratura sull'argomento (6), resta da valutare l'efficacia di un *follow-up* di questo tipo, che comunque richiede, ancora una volta, uno strettissimo contatto tra l'équipe territoriale e quella specialistica, anche per la gestione dei dati.

## 4 - Cure palliative

Purtroppo il carcinoma gastrico continua ad avere una prognosi non buona e spesso risulta già in fase avanzata alla diagnosi. Non è quindi raro dover affrontare il problema dell'abbandono delle terapie specifiche della malattia e del passaggio alle cure palliative.

Questo è un passaggio molto delicato, che deve essere condiviso fra i "curanti" e comunicato ed approvato dal paziente e dalla famiglia: è in gran parte dipendente dalla cattiva gestione di questa fase l'accesso frequente al pronto soccorso ed al ricovero ospedaliero dove finiscono per non ricevere le risposte adeguate al loro stato.

La cultura delle cure palliative dovrebbe essere maggiormente diffusa in tutti gli ambiti sanitari, anche se è il territorio più che l'ospedale a doversi far carico di questa fase. In particolare, è il MMG con l'infermiere a dover gestire il primo livello di cure palliative, facendo riferimento alla consulenza dello specialista palliativista. Quando necessario, per esigenze cliniche, relazionali, di eccessivo carico sulla famiglia, deve essere attivata la presa in carico da parte dell'équipe territoriale di cure palliative e l'eventuale successivo accesso alle strutture di *Hospice*.

#### 5 - Strumenti

La necessità di una gestione multidisciplinare e multiprofessionale è destinata a rimanere inevasa, in assenza di meccanismi che facilitino la condivisione dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali e la loro implementazione nell'attività quotidiana.

Gli strumenti più efficaci di comunicazione, quali la discussione del caso in una riunione fra i professionisti interessati e la consulenza telefonica, soprattutto se riguardano persone fisicamente lontane come accade alle strutture territoriali, devono essere riservati a casi ed a momenti particolari. E' necessario sviluppare l'uso di tecnologie, ormai alla portata di tutti, che consentano minori spostamenti e minor tempo, quali la comunicazione tramite e-mail o videoconferenze.

E' necessario, inoltre, l'uso di cartelle cliniche condivise che consentano una consultazione della situazione del paziente da parte di

tutti i componenti dell'équipe curante, senza dover necessariamente prendere un contatto diretto con i colleghi.

La presenza di un *database* condiviso consentirebbe anche, nell'eventualità di un *follow-up* da parte delle cure primarie, un'attività di controllo periodico dei dati, che resta fondamentale sia per la formazione sia per la produzione di dati scientifici.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1. Capurso L, Koch M, Dezi A et al. Towards a quantitative diagnosis of dyspepsia: The value of clinical symptoms. The Dyspepsia Project Report. *Ital J Gastroenterol* 1988; 20:191-202
- 2. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the Clinical History Distinguish Between Organic and Functional Dyspepsia? *JAMA 2006*; 295(13):1566-76
- 3. Jones R, Lydeard S. Dyspepsia in the community: a follow-up study. *Brit J Clin Pract 1992; 46:95-7*
- 4. Tosetti C. The Specialist-General Practitioner relationship: a new model for primary care gastroenterology. *Ital J Gastroenterol Hepatol 1999*; 31(6):524
- 5. Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G et al. Management of dyspeptic patient by General Practitioners and Specialist. *Gut 1998; 43(suppl 1):S21-3*
- 6. Warner E, Weinroth J. Family physician versus specialist care for breast cancer follow-up. *J Clin Oncol* 2006; 24:3710

# **ACRONIMI**

AEG Adenocarcinoma of the esophagogastric junction

APC Adenomatous Polyposis Coli

BMI Body Mass Index

CagA Cytotoxic associated gene-A CCR Chirurgia Citoriduttiva

CDDP Cisplatino

CEUS Contrast-Enhanced UltraSonography

CF CDDP, 5FU

CG Carcinoma Gastrico

CGA Carcinoma Gastrico Avanzato

CgA Cromogranina A

CH Chirurgia

CID Coagulazione Intravascolare Disseminata CIIP Chemio Ipertermia Intra Peritoneale

CIN Chromosomal Instability

COX Cyclooxygenase CP Carcinosi Peritoneale

CT Chemioterapia

CTI Chemio-Immunoterapia
Ctm Cellule tumorali maligne
CTRT Chemioradioterapia
DCF Docetaxel, CDDP, 5FU
DFS Disease Free Survival

Dsh Dishevelled

EAP Etoposide, Adriamicina, CDDP ECF Epirubicina, CDDP, 5FU

EGC Early Gastric Cancer

EGD Esophagus Gastro Duodenoscopy

EGF Epithelial Growth Factor

EGFR Epithelial Growth Factor Receptor ELFE Epirubicina, LV, 5FU, Etoposide EMEA European Medicines Agency EMR Endoscopic Mucosal Resection

EOX Epirubicina, Oxaliplatino, Capecitabina ESD Endoscopic Submucosal Dissection

EUS Endoscopic UltraSonography

FAM 5FU, Adriamicina, MMC

FAMTX 5FU, Adriamicina, Methotrexate

FANS Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei

FAP Familial Adenomatous Polyposis FDG-PET PET con Fluorodesossiglucosio FGFR2 Fibroblast Growth Factor Receptor 2 FEMTX 5FU, Epirubicina, Metotrexate

FISH Fluorescent In Situ Hybridization

FNA Fine Needle Aspiration

FOLFIRI Irinotecan, 5FU, Acido Folico

FOLFOX Oxaliplatino, 5FU, LV

FOLFOXIRI Irinotecan, Oxaliplatino, 5FU, Acido Folinico

Frz Serpentine receptor Frizzled

5FU 5-Fluorouracile

FUFIRI Irinotecan, Acido Folinico, 5FU FUFOX Oxaliplatino e 5FU/Acido Folinico

F-UP Follow-Up

GEP Gastro-Entero-Pancreatico
GIST GastroIntestinal Stromal Tumor

GLUT1 Glucose transporter 1

GSK-3 Glycogen Synthase Kinase 3

β-HCG β Subunit of Human Chorionic Gonadotropin

HGF Hepatocyte Growth Factor

HR Hazard Ratio

IC Intervallo di Confidenza

IGF-IR Insulin-like Growth Factor-1 Receptor

IHC Immunohistochemistry
IL6, IL10 Interleukin-6, Interleukin-10

IM Indice Meccanico

IORT Intraoperative Radiotherapy

LRP5,6 low-density Lipoprotein Receptor-related Protein 5,6

LS Lesion Size LV Leucovorin

Mdc Mezzo di contrasto MMC Mitomicina-C

MMG Medico di Medicina Generale MMP Matrix Metalloproteinase

MMR Mismatch Repair

MSI Microsatellite Instability

mTOR mammalian Target Of Rapamycin

mTORC1,2 mTOR Complex 1,2
MT1-MMP Membrane Type1 - MMP
NET Neuroendocrine tumor
NF-kB Nuclear Factor-kappa B
NIN Non Invasive Neoplasia

OR Odds Ratio

ORR Overall Response Rate

OS Overall Survival

PAND Para-Aortic Nodal Dissection PCI Peritoneal Cancer Index

PCNA Proliferating Cell Nuclear Antigen
PELF 5FU, Epirubicina, CDDP, LV
PET Positron Emission Tomography
PFS Progression Free Survival

PG Pepsinogeno PGE2 Prostaglandin E2

PPI Proton Pump Inhibitors
PS Performance Status
PTH Parathyroid Hormone

RCT Randomized Controlled Trial RGLS Resezione Gastrica LaparoScopica RGLT Resezione Gastrica LaparoTomica

RM Risonanza Magnetica

RR Response Rate RT Radioterapia

RUNX Mammalian Runt-related genes

SD Stable Disease

SUV Standardized Uptake Value TC Tomografia Computerizzata

TCms Tomografia Computerizzata multistrato
TIMP Tissue Inhibitor of Metalloproteinase

TKI Tyrosine Kinase Inhibitor
TSC Tuberose Sclerosis Complex

TTP Time To Progression
UFT Tegafur, Uracile
UPAR Urokinase receptor
US Ultrasound

Vac A Vacualating ov

VacA Vacuolating cytotoxin gene-A VEGF Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

VPN	Valore Predittivo Negativo
VPP	Valore Predittivo Positivo
WHO	World Health Organization
XELOX	Capecitabina, Oxaliplatino